

München, 1960.

Die Listeriose  
an Hand eines Krankheitsfalles

von

KURT ALTMANN



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

---

DIE LISTERIOSE

AN HAND EINES KRANKHEITSFALLES

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Altmann

aus

München

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1960

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                            | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Morphologie, Nachweis, Vorkommen, Infektionsweg,<br>pathologisch-anatomische Veränderungen bei der<br>Listeriose der Tiere | 1     |
| Die Listeriose des Menschen                                                                                                | 8     |
| Klinische Verlaufsformen der menschlichen Listeriose                                                                       | 8     |
| Infektionsweg, Epidemiologie, pathologische Anatomie                                                                       | 18    |
| Die Diagnose der Listeriose in bakteriologischer und<br>serologischer Sicht                                                | 22    |
| Therapie der menschlichen Listeriose                                                                                       | 27    |
| Ein Fall von Listeriose                                                                                                    | 30    |
| Diskussion                                                                                                                 | 33    |
| Zusammenfassung                                                                                                            | 35    |
| Literaturverzeichnis                                                                                                       | 37    |



## Morphologie, Nachweis, Vorkommen, Infektionsweg, pathologisch-anatomische Veränderungen bei der Listeriose der Tiere.

Die Listeriose, eine bakterielle Infektionskrankheit bei Tier und Mensch, hervorgerufen durch *Listeria monocytogenes*, bietet in ihrer klinischen Verlaufsform ein interessantes, aber recht variables Bild, das der Diagnostik manchmal erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Da die erste Beschreibung des Erregers, seiner biologischen, kulturellen und experimentellen Eigentümlichkeiten und die Klinik der Symptomatologie in der Tiermedizin erfolgte, sollen zunächst die Ergebnisse aus der Veterinärmedizin und den experimentellen Untersuchungen berichtet werden.

Die erste Beschreibung des Erregers dieser relativ spät erkannten Infektionskrankheit beim Menschen, erfolgte 1926 (54) in der Tiermedizin nach einer Stallepidemie bei Kaninchen und Meerschweinchen in Cambridge (1924). Mit dem als *bacterium monocytogenes* bezeichneten und isolierten Erreger gelang es, experimentell Kaninchen zu infizieren, die dann eine kennzeichnende Veränderung des weißen Blutbildes, mit Monozytose, zeigten. Schon ein Jahr später konnte bei einer Wüstenspringmaus in Afrika ein Keim isoliert werden (65), der nach Infizierung beim Versuchstier typische Leberveränderungen hervorrief: *Listerella hepatolytica*. Bei näherer Untersuchung wurde die Artgleichheit beider Erreger festgestellt, der Name *Listeria monocytogenes* geprägt und international anerkannt.

Der erstmalige sichere Nachweis von *Listeria monocytogenes* beim Menschen wurde 1929 erbracht (56); es gelang die Züchtung einer Reinkultur aus dem Blut bei einer typischen infektiösen Mononukleose. Dieser Zeitpunkt muß also wohl als der Zeitpunkt der Entdeckung der menschlichen Listeriose gelten. Trotzdem ist anzunehmen, daß schon früher, zu Ausgang des 19. Jahrhunderts, Listeriosen beim Menschen beschrieben worden sind (4, 34, 36, 99), wenngleich sich ihre Beweiskraft nur auf pathologisch-anatomische und histologische Beschreibungen stützen kann, deren Exaktheit aber noch heute Gültigkeit hat.

Seit 1929 wird der Erreger häufiger nachgewiesen und isoliert: 1933 bei septischer Granulomatose (8), 1951 wurde dann erstmals in Deutschland die menschliche Listeriose als septische Granulomatose mit Polyserositis diagnostiziert (79). Die Isolierung des Erregers gelang aus verschiedenen Bauchorganen. Es folgten darauf 15 Fälle in Halle (72). Seither nimmt die Zahl der erkannten und gesicherten Erkrankungen an

menschlicher Listeriose ständig zu, obwohl ein erheblicher Teil erst auf dem Sektionstisch diagnostisch geklärt werden kann.

Bei der *Listeria monocytogenes* handelt es sich um ein grampositives bis gramvariables nicht säurefestes Kurzstäbchen ohne Sporenbildung und ohne charakteristische Lagerung. Bei jungen Kulturen wurden vorwiegend Stäbchen, bei älteren Kulturen und in der Rauhform fast ausschließlich fädige Struktur beobachtet (54, 69, 79). Der Nachweis gelingt am besten mit Gramfärbung (auch Giemsa- und Leishmannfärbung). Im histologischen Schnittpräparat gelingt die Sichtbarmachung gut mit der V. Jensen-Modifikation der Claudiusfärbung, oder der sogenannten roten Elasticafärbung.

Bei der *Listeria monocytogenes* kommt es zur Ausbildung von Geißeln (8, 61, 77), deren Ausbildung von der jeweiligen Bebrütungstemperatur abhängig zu sein scheint: unter  $37^{\circ}\text{C}$  peritrich, bei  $37^{\circ}\text{C}$  monotrich (25). Die Beweglichkeit der *Listeria monocytogenes* ist ein gutes Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Corynebakterien und Erysipelothrix-Arten, wobei die Beweglichkeit bei Temperaturen um  $22^{\circ}\text{C}$  am besten, und sowohl im Nähragar als auch auf festen Medien nachweisbar ist (77, 79). Beste Wachstumstemperatur zwischen 20 und  $37^{\circ}\text{C}$ . Die Vermehrungsfähigkeit bei Temperaturen von  $2 - 5^{\circ}$  (22) ist von erheblicher Wichtigkeit für die Diagnostik, allerdings bedarf es eines längeren Zeitraumes, eventuell mehrerer Monate, bis zum Anwachsen von Kolonien. Die Temperaturverträglichkeit der Listerien geht bei resistenten Stämmen bis  $100^{\circ}\text{C}$  (100). Im Keimträgerversuch wurden Listerien bei  $80^{\circ}$  in 15 Sekunden in der Milch abgetötet (79). Pasteurisierung der Milch dürfte damit für die Abtötung ausreichend sein.

Alle Listerienstämme zeichnen sich durch Hämolyse aus (8, 56, 79), verursacht wird sie durch ein filtrierbares Hämolsin, ein  $\beta$ -Hämolsin, das auch im blutfreien Substrat gebildet wird, jedoch findet sich keine Hämagglutination (79), im Gegensatz zu den Schweinerotlaufferregern (10, 11). Ferner wachsen Listerien bei Kochsalzkonzentrationen bis 10 % und vertragen alkalisches Milieu bis zum pH-Wert 9,6 (79). Im infizierten Hühnerei ist das Wachstum im Eiweiß und im Eigelb gut (92). Biochemisch gehört *Listeria monocytogenes* zu den wenig aktiven Keimarten; die Zuckerspaltung gibt typische Resultate (79). Die Monozytose-erzeugende Eigenschaft der Listerien, hervorgerufen durch Listerienlipide, ist im Tierversuch nachgewiesen (86).

Serologisch lassen sich mit Hilfe der Agglutinationsreaktion 4 Typen unterscheiden, die jedoch an keine bestimmte Tierart oder Erscheinungsform der Listerien gebunden sind. Zur weiteren Serodiagnostik werden die Komplementbindungs- und die Präzipitationsreaktion verwendet (61, 79). Übergreifende serologische Reaktionen zwischen den Listeria-Serotypen und anderen Bakterienarten wurden bei den Untersuchungen nur ausnahmsweise gefunden (5, 39, 41, 79), woraus sich allerdings ergibt, daß die rein serologische Erregerdiagnose nicht ausreicht, sondern nur im Zusammenhang mit den kulturell-biochemischen Methoden sicher beweisend ist.

Die Listeriose ist eine bei Tieren global (79) verbreitete Infektionskrankheit, deren gehäuftes Auftreten wohl erst durch das berühmte "daran Denken" und die damit verbundene intensive Suche nach dem Erreger zu erklären ist. Bei weiterem Ausbau der nötigen Untersuchungsstätten dürfte auch die Zahl der erkannten und erfaßten Erkrankungen steigen, wie die rasch zunehmende Zahl der diagnostizierten Fälle in den letzten Jahren zeigt. Bis 1954 wurden gesicherte Vorkommen in 24 Ländern bei fast 30 Tierarten festgestellt, wobei von Interesse ist, daß fast alle Feststellungen in der Nähe entsprechender Untersuchungsanstalten und Universitäten getroffen wurden (79).

Über den Befall freilebender Kleintiere liegen noch relativ wenig Berichte vor. 1925 wurde, wie erwähnt, eine Listerien-Erkrankung bei der südafrikanischen Wüstenspringmaus festgestellt (65), einmal wurde der Erreger bei Ratten in Nordbrasilien gefunden (52). Ferner wurden häufige Vorkommen bei Lemmings, Erdmäusen, Wildkaninchen und Hasen (UDSSR, Schweden, Deutschland, Frankreich) beobachtet (26, 37, 67, 79, 98); man vermutet, daß die Nagetiere ein natürliches Reservoir der Erreger darstellen (58). Auch bei Auerhahn, Reh, Fuchs und Waschbär wurden Listerienfälle entdeckt (zit.n.79).

In der Kleintierzucht wurden Epizootien bei Angorakaninchen (S c h o o p , T r a u b), Chinchillas und Silberfüchsen gesehen, bei diesen in Form staupenähnlicher Bilder (zit.n.79).

Bei den Haustieren sind Epizootien bei Schafen mit verschiedenem Symptomenkomplex wichtig (43, 60, 70): am häufigsten in Form der Stammhirnerkrankung, sogenannte Drehkrankheit, oder als infektiös bedingtes Verlammen (61). Auch bei Ziege und Schwein findet sich die Listeriose, bei letzterem besonders bei Jungtieren (Ferkelgrippe ?) (zit.n.79).

Ebenso wichtig ist die bovine Listeriose, deren Gleichstellung nach *J u l i a n e l l e* mit den Brucellosen Bedeutung erlangen kann. Bei allen encephalitischen Prozessen beim Rind muß an Listeriose gedacht werden, um Verwechslungen mit Tollwut und Vergiftungen zu vermeiden (18, 19, 20, 23). Der Krankheitsverlauf ist im Gegensatz zu dem der Schafe weniger akut. Wesentlich ist dabei im Blutbild der Befund von sowohl Leukopenien als auch Leukozytosen, während Monozytosen fehlen, was für die Wiederkäuer anscheinend pathognomisch ist (19). Auch Verkälben wurde bei boviner Listeriose festgestellt (19, 59, 88). Jungkühe zeigen Listeriose-Erkrankungen unter dem Bild des Milchfiebers, beziehungsweise der Gebärparesen (zit.n.79). Auch Mastitiden treten häufiger als Ausdruck einer Listeriose bei Kühen auf, und es gelang mehrmals, Listerien aus der Milch an Mastitis erkrankter Kühe zu züchten (*N y f e l d t* u. *S c h m i d t*, *W r a m b y*, *P o t e l* u. Mitarb.).

Das Pferd zeigt ebenfalls vorwiegend die encephalitische Form der Listeriose-Erkrankung (45). Auch Hunde können an Listeriose erkranken. Beim Geflügel findet man Listeriose unter dem Bild einer chronischen oder akuten Sepsis mit Leber- und Myocardbeteiligung. Kanarienvögel zeigen einen vorwiegend septischen Verlauf der Erkrankung, während bei der Gans auch neurologische Störungen festgestellt wurden (zit.n.79). Daneben liegen Berichte über das Vorkommen von Listerien bei gesunden Tieren vor; besonders Maus und Ratte (33, 52), in deren Gallenblase Listerien gefunden wurden - obwohl sie keine Krankheitserscheinungen zeigten - scheinen als Keimträger in Frage zu kommen. Andere Beobachtungen sprechen auch für das Vorhandensein latent infizierter Keimträger unter den Großtieren (zit.n.79).

Über die Inkubationszeit, den Infektionsweg und die Ausbreitung der Infektion im Körper der Tiere liegen keine sicheren Ergebnisse vor. In Frage kommen nach den bisherigen Beobachtungen Staub- und Schmutzinfektionen, aerogene (6) und rhinogene (60) Rezeption der Erreger und vor allem wohl der perorale Infektionsweg. Hier ist vor allem an die Aufnahme infizierter Milch durch Jungtiere zu denken, sowie an die Infektion intra partum bei listeriosekranken Säugetieren. Als gesichert kann der Infektionsweg bei der diaplacental-intrauterinen Übertragungsweise gelten, der bei eitriger Metritis des Muttertieres zur septischen Erkrankung des Fetus führt. Auch eine Deckinfektion scheint möglich zu sein (*G r a y* zit.n.79). Wie weit lebende Überträger, z.B. *Oestrus ovis*

(Fliegenart) und *Dermanyssus gallinae* (Milbenart) bei der Verbreitung der Listeriose eine Rolle spielen, ist zweifelhaft (zit.n.79). Ebenso ist noch nicht sicher entschieden, welche Rolle die in der Natur eventuell vorhandenen Keimträger bei der Verbreitung der Listeriose spielen. Mitbestimmend für den Ausbruch einer Erkrankung oder Epidemie sind wohl auch äußere Einflüsse wie Wetter, Jahreszeit und Ernährungsmöglichkeiten.

Frische Listerienstämme aus pathologischem Material und glatte Kulturförmern sind ausnahmslos tierpathogen, wobei praktisch alle Laboratoriumstiere sowie eine große Anzahl wildlebender und domestizierter Tiere anfällig sind, jedoch Hund, Katze, Pferd bisher noch nicht künstlich infiziert werden konnten (94). Hervorgerufen wird die Pathogenität nicht durch Exotoxine, sondern ist abhängig von der Virulenz der einzelnen Stämme, wohl zusammenhängend mit dem Gehalt an Lipoidsubstanz (86), die man durch Tierpassagen anscheinend steigern kann. Wichtig für den Tierversuch sind Infektionsdosis und Applikationsart: intravenöse, intraarterielle und intraperitoneale Verabreichung führen am sichersten zur tödlichen Erkrankung.

Der Krankheitsverlauf, auch der experimentell infizierten Tiere, ist je nach Tierart verschieden. Kaninchen, Meerschweinchen, Maus und Wüstenspringmaus zeigen eine generalisierte Infektion mit massiver Leberbeteiligung (54). Beim Huhn zeigt sich eine schwere Herzmuskelschädigung mit ausgedehnten Nekrosen neben der Allgemeinerkrankung (77, 91); bei den Wiederkäuern steht dagegen der Befall des ZNS mit encephalitischen und meningitischen Erscheinungen im Vordergrund.

Die isolierte Erkrankung des ZNS läßt sich beim Kleintier im allgemeinen nur durch intracerebrale oder intrathecale Verimpfung erreichen (8, 77), ebenso, allerdings mit einer großen Latenzzeit, durch Instillation von Listerien in den Conjunctivalsack (43). Dabei machen die Tiere aber meist nur eine lokale Conjunctivitis durch und gesunden wieder. Auch Versuche mit intranasaler, inhalatorischer und peroraler Verabreichung führten zum Erfolg, besonders bei trächtigen Tieren (8, 33).

Für die perorale Infektion scheint das Lebensalter der Tiere eine entscheidende Rolle zu spielen, anscheinend bedingt durch die Permeabilität junger Gewebe (54, 79).

Eine klassische Methode zum Nachweis der Tierpathogenität stellt der Anton'sche Augenversuch dar (3), bei dem durch *Listeria monocytogenes* experimentell eine Keratoconjunctivitis erzeugt wird - besonders

geeignet hierfür sind Kaninchen und Meerschweinchen.

Pathologisch-anatomische Veränderungen (20, 23, 54, 60, 79, 96) sind bei der natürlichen und bei der experimentellen Listeriose gleich und bei den einzelnen Tierarten auch nicht wesentlich verschieden. Bei der natürlichen Listeriose kommt es häufiger als bei der experimentell erzeugten während des Krankheitsverlaufes zu mächtigen Pericard-, Pleura- und Peritonealergüssen. Das Exsudat gerinnt auffallend schnell und enthält große Mengen von Tripelphosphatkristallen, ist sehr zellreich mit Vorherrschen der mononukleären Zellen. Mesenterialdrüsen und Omentum majus zeigen, allerdings nur nach intraperitonealer Applikation, deutliche Drüsenvergrößerung und Einlagerung von Bakterienhaufen mit Mono- und Leukozyten. Im Schnittbild finden sich herdförmige Laesionen.

Leber: makroskopisch leicht vergrößert mit multiplen bis stecknadelkopfgroßen, grauweißen bis gelblichen Knötchen bedeckt, die der Leber ein geflecktes oder gesprenkeltes Aussehen verleihen. Diese Knötchen finden sich miliar im ganzen Lebergewebe. Mikroskopisch zeigt sich eine miliare fokale Nekrose im Lebergewebe, wobei die Herde aus kleinen runden Zonen von weitmaschigem Reticulum bestehen, in das große mononukleäre Zellen mit Kerndetritus eingelagert sind. In den Randzonen sieht man auch Leuko- und Lymphozyten. Nach Anfärbung erscheinen die Herde begrenzt von Listerienhaufen, manchmal liegen die Listerien frei, oder sind von K u p f f e r ' schen Sternzellen phagozytiert. Am Rande der Nekrosen ist das Leberparenchym weitgehend geschwunden.

Milz: weich, dunkelrot, vergrößert. Herdbildung wie in der Leber, nicht so zahlreich. Bei hämatogener Aussaat wird vorwiegend die Pulpa befallen. Die Mehrzahl der Nekrosen findet sich am Rande der M a l p h i g i - schen Körperchen.

Niere und Nebenniere: histologisch keine Besonderheiten.

Lunge: Kaninchen-Lunge nach intravenöser Infektion: multiple grauweiße Knoten die histologisch der Lebernekrose ähnlich sind und oft Zerfallserscheinungen zeigen, die einer verkäsenden Lungen-Tbc. ähneln.

Herz: beim Nager nur vereinzelt kleine infarktähnliche Nekrosen mit Listerienansammlung. Beim Geflügel dagegen ausgedehnte Herzmuskelbeteiligung mit multiplen weißgelblichen Herden, vorwiegend aus zerfallenen Muskelfasern mit pyknotischen Kernen bestehend. Im Zentrum kommt es zur Nekrose, in der Peripherie zur Nekrobiose. In der Herdumgebung: Histiozyten, lymphoide Zellen und polymorphkernige Leukozyten.

ZNS: Gehirn und Medulla zeigen bei Großtieren ausgedehnte Schäden. Die

Listerien siedeln sich besonders im Pons an. Makroskopisch meist negativer Befund. Histologisch: perivaskuläre Infiltrate mit Lympho- und Histiozyten, Zellinfiltrate der Hirnsubstanz vorwiegend aus polymorphkernigen Leukozyten, Monozyten und geringfügiger Gliawucherung bestehend. In der grauen Substanz Plasmaschrumpfung der Kerne der Ganglienzellen, Verlust der Dendriten der Ganglien, Tigrolyse und Pyknose, Kernverlust oder -verlagerung. Manchmal treten diese Veränderungen nur einseitig auf. Die Infiltrate nekrotisieren, auch unter echter Abszeßbildung, Listerien finden sich in den Randzonen. An den Hirnhäuten kommt es zu hämorrhagischer Exsudation mit nachfolgender purulenter Leptomeningitis. Polymorphkernige Neutrophile herrschen vor, daneben finden sich Monozyten.

Gehirn und Medulla spontan geheilter Tiere nach Encephalitis sind drei Wochen nach Gesundung frei von lebenden Erregern. Bei künstlich infizierten Schlachttieren halten sich die Listerien in den befallenen Organen im allgemeinen fünf Tage (24).

### Die Listeriose des Menschen.

Die Geschichte der menschlichen Listeriose in Deutschland ist noch jung, sie wurde hier zum ersten Male 1951 (79) diagnostiziert. Bis dahin waren in der Weltliteratur ca. 100 Fälle humaner Listeriose festgestellt. Der erstmalige bakteriologische Nachweis von Listerien als Ursache einer Erkrankung beim Menschen gelang 1929 (56). Die erste Beschreibung einer menschlichen Listeriose, die allerdings erst 1938 anhand des weitergezüchteten Erregerstammes bakteriologisch gesichert werden konnte, erfolgte 1918 (12). Nach 1951 stieg die Zahl der erkannten Erkrankungen rasch an, sodaß heute schon die stattliche Anzahl von 500 erkannten und veröffentlichten Fällen existiert. Diese Zunahme ist sicher auf die exakteren Nachweismethoden zurückzuführen und nicht auf eine echte Zunahme der Erkrankung. Ebenso ist wahrscheinlich, daß eine Reihe früher beschriebener Erkrankungen an sogenannten Pseudotuberkulosen, Meningitiden durch Acidobakterien, Diphtherieerregern, andere Corynebakterien und fieberhafte Drüsenerkrankungen, als Listeriosen anzusprechen sind (29, 38, 42, 69, 71, 72, 74, 79). Vor allem gilt dies für die sogenannten miliaren Organnekrosen im Säuglingsalter. Wie überhaupt die Säuglingslisteriose heute zu der am besten durchforschten Verlaufsform der menschlichen Listeriose zählt.

Obwohl die meisten Erkrankungen bei Menschen vorkommen (62, 69), die mit Tieren Kontakt haben, und so anscheinend die Landbevölkerung und Menschen, die beruflich mit Tieren zu tun haben, der Listeria-Infektion stärker ausgesetzt sind, ist eine sichere Exposition bestimmter Personengruppen jedoch nicht gegeben (79). Geschlecht und Alter scheinen auch keine Rolle bei der Infektion zu spielen, während die klinischen Verlaufsformen doch altersmässig bedingte Unterschiede erkennen lassen (79): Feten, Säuglinge und Kleinkinder erkranken mehr an der septisch-granulomatösen Form, Kinder und Erwachsene neigen mehr den Formen der Listeriose-Erkrankungen des ZNS zu. Sicher spielen dispositionelle Faktoren eine große Rolle, ebenso die jeweilige Resistenzlage des Individuums. Möglicherweise besteht auch eine gewisse Organdisposition (2).

### Klinische Verlaufsformen der menschlichen Listeriose:

Die klinische Symptomatologie ist gekennzeichnet durch den vorwiegend septischen Charakter der Listeriose (64). Dabei zeigt sie ein derart vielgestaltiges Bild, daß bei unklaren septischen Erkrankungen eigentlich immer an die Möglichkeit einer Listerieninfektion gedacht werden

muß. Der Verlauf kann perakut, akut, subakut, chronisch protrahiert und abortiv sein (79). Die Prognose der perakuten und akuten Erkrankungen ist immer sehr ernst, meist infaust. Übergänge von akuter zu chronischer Form sind bekannt. Abortive Formen sind vor allem bei Schwangeren beschrieben worden (1, 50, 72, 87, 79). Wesentlich dabei ist, daß die gleichen Erreger, die hier beim Erwachsenen einen abortiven Verlauf bestimmen, beim Fetus beziehungsweise Neugeborenen und Säugling meist tödlich verlaufende Erkrankungen erzeugen (69, 79).

Eine für die klinische Symptomatologie der menschlichen Listeriose, der Wichtigkeit und Häufigkeit des Vorkommens entsprechende Aufteilung der verschiedenen Krankheitsfälle und deren Verlaufsformen, zeigt folgende Zusammenstellung:

1. Granulomatosis infantiseptica; Neugeborenen-Listeriose ohne Meningitis, septisch-granulomatöse Verlaufsform.
2. Listeriose in der Schwangerschaft.
3. Listeriose des ZNS; mit Meningitis, Meningo-Encephalitis, Psychosen und Folgezustände.
4. Septische Granulomatose und typhös-pneumonische Form.
5. Anginös-septische Form mit Mononukleose.
6. Okulo-glanduläre Form mit Conjunctivitis.
7. Übrige Formen: Zerviko-glanduläre Form, exanthematische Form, venerische und andere Formen, Kombinationsformen mit anderen Krankheiten.

Die Übergänge zwischen den einzelnen Erscheinungsformen sind fließend. Bestimmend für das klinische Bild und die Verlaufsform ist der jeweils vorherrschende Organbefall (79).

1. Die Granulomatosis infantiseptica (1, 2, 8, 13, 32, 33, 38, 50, 62, 69, 71, 72, 79, 87) ist eine generalisierte Listeria-Infektion, eine allgemeine Bakteriämie. Dabei kommt es zu typischen Herderscheinungen in den Organen, deren unterschiedliche Ausbildung als Ausdruck einer verschiedenen Reaktionsfähigkeit des fetalen und frühkindlichen Organismus anzusehen ist, insofern, als eine echte proliferative Granulombildung umsomehr in den Hintergrund tritt, je jünger die Kinder sind (H a g e m a n n u. S i m o n). Die erste septische Granulomatose bei Neugeborenen wurde 1933 beschrieben. 1934 folgten weitere Beschreibungen derselben Erkrankung bei Neugeborenen,

dann auch beim Erwachsenen (8). 1951 wurde dieses Krankheitsbild in Deutschland wiederentdeckt (69, 72); es wurden die Serotypen 1 und 4 nachgewiesen (79). Nach diesen Feststellungen ist die Listeriose neben den Erythroblastosen, der Lues und der Toxoplasmose wohl eine der häufigsten Ursachen von Fruchttod, Abort, Frühgeburten und Todesfällen in den ersten Lebenstagen oder -wochen. Inzwischen wurden gleiche Verlaufsformen in der Tschechoslowakei (62), Kanada und England beschrieben (zit.n.79).

Krankheitsbild: Klinisch ist die Erkrankung der Feten nicht erkennbar, es erfolgt meist eine Früh- oder Fehlgeburt. Als frühester Erkrankungs-termin wurde der 5. Schwangerschaftsmonat angegeben ( P o t e l ), ohne daß eine frühere Fruchtschädigung ausgeschlossen werden könnte. Bei späterem Infektionstermin kann es sowohl zur Totgeburt als auch zur Lebendgeburt kommen, wobei die Lebendgeborenen entweder bereits einen kranken Eindruck machen, oder gesund aussehen. Die Frühgeburten sterben meist in den ersten zwei Lebenswochen. Das Krankheitsbild ist völlig uncharakteristisch: allgemeine Lebensschwäche, Störung von Atmung und Kreislauf, Dyspnoe, Unterkühlung, Trinkunlust, Erbrechen, Krampfanfälle, schleimige Stühle, Durchfälle, Herabsetzung des Turgors, Hypertonie der Muskulatur. Nach den ersten Tagen tritt häufig eine eitrige Meningitis auf. Bei älteren Säuglingen manifestiert sich die Listeriose oft in grippeähnlichen Erscheinungen: Husten Schnupfen, Dyspepsie, Bronchopneumonie; dagegen finden sich an der Rachenhinterwand regelmässig charakteristische multiple Granulome (71, 72). Sonstige typische Befunde sind nicht zu erheben, auch im Blutbild nicht.

Klinisch ist also die Ätiologie nicht zu klären, wohl aber sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen in Form der miliaren Knötchen richtunggebend, sie können aber, wie schon erwähnt, im Frühstadium makroskopisch fehlen. Die sichere Diagnosestellung ist deshalb nur bakteriologisch durch Untersuchung von Mekonium, der Organe, auch Gehirn und Liquor sowie Placenta und Lochien möglich. Ebenso kann die serologische Untersuchung des mütterlichen Blutes wichtige Hinweise geben.

Pathogenese: Die Infektion der Frucht erfolgt vorwiegend diaplacental, dies scheint durch den Nachweis von Listerien in der Placenta gesichert. Sie wurden sowohl in der maternen Dezidua als auch in den Chorionzotten dargestellt. Dabei können die Erreger anscheinend aus den intervillösen Räumen durch anatomisch intaktes Zottenepithel in die Zotten eindringen, obwohl bei besonders starkem Befall mit Erregern auch fibrinoide Nekro-

sen und Epithelschädigungen gesehen wurden (32, 38). Als anderer Infektionsweg wird der durch Verschlucken listerienhaltigen Fruchtwassers angenommen, dessen Besiedlung sowohl von außen als auch von innen her (diaplacentar) möglich sein soll. Die extrauterine Infektion intra partum dürfte durch Aspiration von infiziertem Fruchtwasser erfolgen, wobei es über die Aspirationspneumonie zur Generalisation käme.

Daß die Granulomatosis infantiseptica immer akut verläuft, scheint nicht sicher, wie eine Beobachtung an einem Zwillingsspaar zeigt. Einer starb post partum an Listeriose, der andere erst Wochen später an interstitieller plasmazellulärer Pneumonie (32, 33, 38). Die bei ihm anfangs bestehende Listeria-Meningitis konnte mit Aureomycin beherrscht werden. Die Sektion zeigte eine septische Listeriose in Ausheilung (Aureomycineinwirkung?). Ob auch bei fetaler Listeriose Defektheilungen, ähnlich der Rötelinfection oder Toxoplasmose auftreten, ist nicht entschieden. Nicht unerwähnt darf bleiben, daß auch eine perorale Infektion gesunder Säuglinge jederzeit zur gleichen Verlaufsform führen kann, wie die später zu beschreibende Form der septischen Granulomatose der Erwachsenen zeigt.

## 2. Listeriose in der Schwangerschaft

(1, 2, 32, 62, 69, 72, 79, 81, 87). Die intrauterine Infektion des Fetus und die Infektion intra partum setzt die Erkrankung der Schwangeren voraus, die aber durchaus nicht in einer klinisch manifesten Art verlaufen muß. Wenn auch Listeria-Meningitis in der Schwangerschaft beobachtet wurde (81), so läßt uns doch bei der Mehrzahl der Mütter listeriosekranker Neugeborener die Anamnese hinsichtlich einer maternen Listeriose im Stich. Es muß also angenommen werden, daß die maternen Infektionen abortiv verlaufen, oder unter dem klinischen Bild einer grippeähnlichen Erkrankung (62, 69, 79). Dies konnte durch bakteriologische und serologische Untersuchungen bewiesen werden. Listerienpositive Urinbefunde deuten auch darauf hin, daß sich hinter einer Pyelitis gravidarum eine Listerieninfektion der Schwangeren verbergen kann. Zu welchem Zeitpunkt die mütterliche Erkrankung einsetzen muß, um eine Infektion und Erkrankung des Fetus hervorzurufen, ist noch nicht geklärt. Da mehrere Fälle berichtet wurden, bei denen bei Listeriose sich Früh- oder Totgeburt unmittelbar an einen akuten fieberhaften Infekt mit Schüttelfrost der Graviden anschlossen, könnte ein sehr kurzer Zeitraum zwischen mütterlicher und fetaler Infektion zur Manifestierung der Erkran-

kung beim Fetus ausreichen. Andererseits wird aber die Frage aufgeworfen (H a g e m a n n u. S i m o n), ob diese Krankheitserscheinungen der Schwangeren nicht Folge der fetalen Infektion sein könnten. Da der subakute oder chronische Verlauf der Listeriose bei Schwangeren Zeit zur Antikörperbildung läßt, ist die serologische Diagnostik doch von einiger Wichtigkeit. Wenngleich sich auch bei Gesunden Listerienagglutinine finden, kommt dennoch der W i d a l - Reaktion und noch mehr der Komplementbindungsreaktion eine gewisse Beweiskraft zu (79). Es gelang wiederholt mit serologischen Methoden bei Graviden der Nachweis einer klinisch inapparenten Listeriose, wobei bemerkenswert ist, daß diese Frauen bereits Fehl- oder Totgeburten hatten (79). Chemotherapie und antibiotische Mittel führten dann zu einem ungestörten Verlauf der Schwangerschaft.

Serologische Untersuchungen sind daher bei allen fieberhaften Erkrankungen, einschließlich der Zystopyelitis gravidarum, empfehlenswert, besonders bei Frauen der bäuerlichen Landbevölkerung.

Da Listerien beim Manne auch eine langwierige Urethritis verursachen können, zum Teil durch Mischinfektion bei Gonorrhoe, ist die Möglichkeit einer Direktübertragung denkbar. Ob dies eine Rolle bei der Schwangeren-Listeriose spielt, ist noch nicht geklärt (79).

### 3. Listeriose des ZNS

(9, 15, 28, 38, 44, 46, 47, 53, 64, 79, 81, 90, 93). Sie tritt klinisch in Erscheinung unter dem Bild der serösen oder purulenten Meningitis, Meningo-Encephalitis oder Encephalomyelitis, seltener auch unter dem Bild eines Hirnabszesses. Auftreten kann sie im Rahmen einer Allgemeininfektion oder, was häufiger der Fall zu sein scheint, als Fortleitung auf hämatogenem Wege von lokalen Prozessen im Bereich des Kopfes, der Nase, des Rachens, der Augen und des Mittelohres. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang ein eventueller Neurotropismus des Erregers. Listeriose des ZNS, als sogenannte sekundäre Listeriose des ZNS bei anderen bakteriellen Meningitiden wurde beschrieben. Eine rein klinische Unterscheidung der Listeriose des ZNS gegenüber ätiologisch anders bedingten Erkrankungen der Hirnhäute und der Hirnsubstanz ist nicht möglich. Deshalb ist wegen der hohen Letalität, die bis zu 70 % beträgt (44), und wegen des meist perakuten Verlaufes der Listeriose des ZNS von größter Wichtigkeit, bei Meningitiden, Encephalitiden und Encephalomyelitiden die Listeriose als Ursache in Erwägung und in die therapeutischen Konsequenzen einzubeziehen, zumal eine ätiologische Klärung nur bakteriolo-

gisch in geringerem Maße und mit unterschiedlichem Wahrscheinlichkeitsgrad auch serologisch, aber nur mit einem für die Therapie entscheidenden Zeitverlust möglich ist.

Die Listeriose des ZNS tritt in allen Lebensaltern auf, jedoch deuten die letzten Beobachtungen darauf hin, daß vorwiegend das Erwachsenenalter, häufig in Form der isolierten Erkrankung des ZNS, befallen wird (9). Wie schon erwähnt, gibt es kein für die Listeriose des ZNS typisches, klinisch erkennbares Symptom. Beim Säugling und Neugeborenen ist der Beginn mit den Symptomen einer akuten fieberhaften Erkrankung völlig uncharakteristisch. Später auftretende Krämpfe, Muskelzuckungen, Apnoe mit schwerer Zyanose, Fontanellenspannung und zunehmende meningitische Zeichen zeigen die Erkrankung des ZNS an. Bei Kleinkindern wurden im Verlauf der Listeriose des ZNS regelrechte Wutanfälle beschrieben (46).

Beim Erwachsenen stehen zu Beginn der Erkrankung meist grippeähnliche Symptome im Vordergrund: Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Schüttelfröste, Brechreiz, Erbrechen, zunehmende Nackensteifigkeit, fortschreitende Somnolenz, Erregungszustände.

Andere Fälle begannen schleichend, symptomarm, ohne Fieber, bis dann die ersten neurologischen Zeichen in Form von Sensibilitätsstörungen, als Hypo- oder Hyperästhesien, Reflexsteigerung oder -abschwächung, Störungen des Pupillenspielles, Sehstörungen, Schwindel, Lähmungen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen, die auch - und das ist wohl wesentlich - ohne irgendwelche andere Erscheinungen, die auf eine akute entzündliche Erkrankung des ZNS hindeuten, auftreten können. Auch psychotische Erscheinungen können bei der Listeriose des ZNS im Vordergrund stehen (46, 89 zit.n.79); Beschreibung von drei Fällen mit chronisch remittierendem Verlauf, wechselndem Fieber mit Depressionen, Halluzinationen, Wahnideen, Aggressivität, Zwangslachen, liegen vor. Neurologisch fanden sich atypische Reflexsteigerungen, Anisokorie, Vestibularis-Störungen und Störungen der Sensibilität. Der Liquor zeigte geringe Vermehrung der Zellzahl, Eiweißvermehrung, pathologische Kolloidkurven vom paralytischen und luischen Typ.

Im Blutbild findet sich keine oder eine nur am Beginn der Erkrankung sichtbare Monozytose, dagegen regelmässig eine Leukozytose mit Überwiegen der Granulozyten. Auch im Liquor zeigt sich nicht immer überwiegend eine Mononukleose, sondern auch öfter eine granulozytäre Pleozytose. Der Liquor selbst ist infolge der Zellvermehrung meist trüb. Diese ist

jedoch, was in gewissem Maße für die Listeriose des ZNS pathognomisch zu sein scheint, im Gegensatz zu den durch andere Erreger (Meningo-, Pneumo-, Staphylo-, Streptokokken) verursachten Meningitiden, relativ niedrig. Während bei der Listeria-Meningitis bis 6300/3 Liquorzellen angegeben werden, liegt die Zellzahl bei den anderen bakteriellen Meningitiden um 30000/3 (9).

Ferner sind die Eiweißreaktionen stark positiv, der Liquorzucker ist meist erniedrigt, oder liegt an der unteren Grenze der Norm. Die im Liquor auftretenden vakuolisierten Monozyten werden nicht mehr als typisch für die Listeria-Infektion angesehen, da sie sich auch im Liquor anderer bakteriell bedingter Meningitiden finden (9). Liquorkulturen bleiben bis zur Ausheilung listerienpositiv. Es gelang noch 120 Tage nach Krankheitsbeginn, aus dem Liquor Listerien zu züchten (Schulz u. Mitarb. zit.n.79). In einem anderen Falle konnten bei einer Listeria-Meningitis, die therapeutisch beherrscht wurde, noch 42 Tage nach Krankheitsbeginn Listerien aus dem Blut gezüchtet werden und erst am 72. Tage war die Blutkultur negativ (39 zit.n.79).

Im Tierreich dagegen werden Gehirn und Medulla spontan geheilter Tiere nach Encephalitis drei Wochen nach Gesundung als frei von lebenden Erregern angesehen (24).

Wie schon erwähnt, ist der Verlauf der Listeriose des ZNS häufig foudroyant, die Prognose recht dubiös, die Letalität sehr hoch. Bei Heilung ist nicht selten mit bleibenden Schäden zu rechnen, die beim Kleinkind als Hydrocephalus (47, 93), Ptosis, Strabismus, Sehstörungen und Ähnlichem in Erscheinung treten können (90), beim Erwachsenen sich als Sprachstörung, Gedächtnisschwäche, Nervenlähmung, Gehbehinderung, Ptosis und verwandten Restzuständen zeigen (15). Auffallend ist die Tatsache, daß bei Personen mit postencephalitischen Schäden bei serologischer Untersuchung öfter Titerwerte gefunden werden, die für eine überstandene Listeria-Infektion sprechen (46, 79). Sicher verbergen sich auch unter dem Begriff der Encephalitis congenita (Vircchow) angeborene Hirnschäden, die als Folgen intrauterin erworbener Listeriose angesprochen werden können.

Doppelinfektionen und Mischinfektionen mit Viren, Protozoen (Toxoplasmen), anderen Bakterien, Tuberkelbazillen, Pneumokokkus mucosus, Streptokokken usw. sind möglich (9, 79, 81). Wie weit eine Viruserkrankung als Infektbahnung für die Listeriose-Erkrankung des ZNS in Frage kommt, ist noch nicht geklärt. Aus der UdSSR wurde auch über posttraumatische

Listeria-Meningitis berichtet, ausgehend von Listerienherden nahe den Hirnhäuten (zit.n.79).

#### 4. Septische Granulomatose und typhös-pneumonische Form

(8, 27, 42, 57, 78, 80). Die septisch-granulomatöse Listeriose, die vorwiegend beim Säugling beobachtet wird und hier eine sehr hohe Letalität zeigt, ist jedoch nicht an ein bestimmtes Lebensalter gebunden, sondern wurde auch beim Erwachsenen diagnostiziert.

B u r n (8) beschrieb einen Fall mit Otitis media, Meningitis und Sepsis. S e e l i g e r u. Mitarb. (42, 80) diagnostizierten eine septische Granulomatose ohne Beteiligung des ZNS, wobei einige Symptome von Wichtigkeit sind: die Erkrankung begann völlig uncharakteristisch, mit Abgeschlagenheit, Schwäche und Appetitlosigkeit. Nach vier Wochen traten Aszites, Pericard-, Pleura- und Interlobärergüße erheblichen Ausmaßes auf. Deutliche Lebervergrößerung. Wesentlich ist nun neben der Polyserositis, daß auch bei wiederholten Untersuchungen von Blut, Aszites und Pleuraexsudat keine Listerien nachgewiesen werden konnten. Im Blut zeigten sich keine Besonderheiten. Die Diagnose wurde erst nach bakteriologischer Untersuchung der Organe gestellt.

Die typhös-pneumonische Form, bei der die hochfieberhafte Allgemeinerkrankung und die pulmonale Beteiligung im Vordergrund stehen, scheint auch seltener zu sein. Sie wurde von S e d a l l i a n u. Mitarb. beschrieben (78). Es kam auch hier zu einem ausgedehnten Pleuraerguß mit nachfolgender Empyembildung. In einem anderen Falle wurde bei der Sektion eines an septischer Meningitis verstorbenen Bauern eine ausgedehnte eitrige Bronchopneumonie gefunden (57), aus deren Herden Listerien gezüchtet werden konnten. Als Infektionsweg wurde in diesem Falle Inhalation erregerehaltigen Staubes angenommen. Allen diesen beschriebenen Fällen war die schnelle Gelierung des Exsudates und sein Phosphatreichtum eigen.

Häufig gelingt also der Erregernachweis intra vitam nicht, sodaß hier die serologische Diagnostik weiterhelfen kann und unter Umständen für die Therapie von entscheidender Bedeutung ist.

Übergänge und Vermischungen der Symptome lassen eine scharfe Trennung gegenüber der anginös-septischen Form der Listeriose nur schwer zu.

#### 5. Anginös-septische Form mit Mononukleose

(14, 56, 73, 79, 86, 92, 95). Diese ist eigentlich die Form der Listeriose-Erkrankung die für die Namensgebung richtungsweisend war, nachdem

N y f e l d t (56) 1929/30 bei drei Patienten, die an infektiöser Mononukleose erkrankt waren, Listerien aus dem Blut isolieren konnte. Damit waren überhaupt die Listerien als Erreger menschlicher Erkrankungen entdeckt. Später konnte er noch acht gleiche Fälle beobachten. Alle Patienten hatten Anginen mit grauweißen Belägen, Drüsenschwellungen und Fieber um 38-39°. Im Blutbild fand sich eine Leukozytose mit Mononukleose. Bei einigen traten noch meningeale Symptome hinzu. Der Listeriennachweis gelang in Blut und Liquor. Der Krankheitsverlauf war gutartig. Weitere zwölf Beobachtungen von anginös-septischen Verlaufsformen mit Monozytose wurden in der UdSSR gemacht (B i l i b i n zit.n.79). Die Krankheitsfälle kamen alle aus einer stark mäuseverseuchten Umgebung. Alle begannen mit akuten Symptomen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Fieber, flüchtigem Exanthem und Roseolen, besonders im Gesicht und an den Extremitäten. Hinzu traten Lymphknotenvergrößerung besonders im Bereich des Nackens, Leber- und Milzvergrößerung, eitrige oder pseudomembranöse Anginen. Bei drei Patienten gelang die Züchtung von Listerien aus den Organen von Meerschweinchen, die mit Patientenblut geimpft worden waren. Alle übrigen Fälle wurden serologisch nachgewiesen. In der dritten Woche konnte bei allen Patienten die Antikörperbildung nachgewiesen werden, wobei die Titerwerte 1:500 und mehr erreichten und längere Zeit unverändert blieben. Der P a u l - B u n n e l l - Test war in allen diesen Fällen negativ.

1955 kam es zu einer Heimepidemie in Jena unter Schwesternschülerinnen (92), mit Vorwiegen pseudomembranöser Angina, Drüsenschwellung und Monozytose. Klinisch imponierte die Epidemie als typisches Bild eines Morbus P f e i f f e r . Aus Rachenabstrichen und Rachenspülwasser mehrerer Patientinnen wurden Listerien isoliert. In Australien konnte bei einer Reihenuntersuchung von 3500 Rachenabstrichen in Fällen von infektiöser Mononukleose, Tonsillitis, Diphtherie, Angina u.ä., ein Listeriennachweis nicht geführt werden (86).

Auch bei der Heimepidemie in Jena wurden bei der serologischen Untersuchung hohe Titerwerte gefunden, und zwar nicht nur bei schwer erkrankten Schülerinnen, sondern auch bei den leichter Erkrankten, die nur das klinische Bild eines grippalen Infektes mit Angina darboten.

Da der Listeriennachweis demnach bei der Monozyten-Angina sehr schwer gelingt, ist die Frage der Verwendbarkeit und der Beweiskraft der serologischen Diagnostik bei dieser Listerien-Erkrankung eifrig diskutiert worden, ohne daß allerdings bisher ein sicheres Ergebnis erzielt werden

konnte. Die Abgrenzung einer virusbedingten infektiösen Mononukleose gegen eine Listeria-Mononukleose mit dem gleichen oder täuschend ähnlichen klinischen Bild, wird also zunächst noch mancherlei Schwierigkeiten in sich bergen, da eigentlich nur der bakteriologische Beweis ein absolut sicherer wäre.

Die anginös-septische Form der Listeriose wurde vorwiegend im Erwachsenenalter beobachtet, wobei das Erscheinungsbild nicht einheitlich ist; es gibt Anginen mit und ohne Monozytose im Blut, abortive Form ohne Anginen, einfach als fieberhafte Infekte verlaufend, bei denen jedoch Listerien aus dem Blut gezüchtet werden können (14, 79). Auch Meningitis der verschiedensten Schweregrade, vom Meningismus bis zur eitrigen Meningitis mit und ohne Listerien im Liquor, wurden im Anschluß an grippeartige Infekte mit Drüsenschwellung und Monozytose im Blut beobachtet (81). Der Verlauf der infektiösen Mononukleose, hervorgerufen durch Listerien, ist gutartig und heilt in den meisten Fällen bei konservativer Therapie spontan aus.

#### 6. Okulo-glanduläre Form mit Conjunctivitis

(3, 14, 66, 79). Sie wurde eigentlich durch Zufall entdeckt. Ein Laborant spritzte sich versehentlich Listerien ins Gesicht und erkrankte an einer akuten eitrigen Conjunctivitis. Die experimentelle Auswertung fand diesen Unfall im A n t o n ' schen Augentest, der künstlichen Erzeugung einer Kerato-Conjunctivitis bei Meerschweinchen und Mäusen durch Einträufeln einer Listerienaufschwemmung in den Conjunctivalsack (3). Diese okulo-glanduläre Form der Listeriose wurde mehrfach beschrieben, in den USA 1944 in Chicago (14), wo Arbeiter, die Geflügel auszunehmen hatten, erkrankten. In Rußland waren es 9 Fälle, die nach Kontakt mit erkrankten Tieren eine Conjunctivitis mit ausgeprägter Schwellung der Parotis und Glandula submandibularis zeigten (66). Hier wurde auch eine Inkubationszeit von 3 bis 45 Tagen angegeben, über die wir sonst eigentlich keine Angaben besitzen. Die Diagnose erfolgte hier nur auf Grund der serologischen Untersuchungen. Auch bei dieser Form der Listeriose ist die Prognose günstig, die Abheilung erfolgte meist spontan. Trotzdem ist ein Fall bekannt, bei dem sich eine eitrige Meningitis mit tödlichem Ausgang anschloß. (Zit.n.79).

7. Übrige Formen: Zerviko-glanduläre Form, exanthematische Form, venenöse und andere Formen, Kombinationsformen mit anderen Krankheiten. Hierher gehören u.a. die von W e n k e b a c h (97 zit.n.79) veröffentl-

lichten Fälle von Listeriose als Mischform mit Gonorrhoe. Ein anderer Fall wurde veröffentlicht, bei dem die Röntgenaufnahme der Lungen eines klinisch völlig unauffälligen Mannes Verdichtungsherde zeigte, im Blut keine Listerien gefunden wurden, dagegen aber im untersuchten Knochenmark (M y e r s zit.n.79). In einem Falle schwerer Anaemie und Endocarditis wurden Listerien aus dem Blut gezüchtet (H o f f m a n n u. W a l b r ü c k zit.n.79). Hier wären auch die als Kombinationsformen mit anderen Erregern beschriebenen Fälle einzureihen, z.B. Kombination mit Tuberkelbazillen bei Meningitis. B u s s e (9) beschreibt 1959 unter fünf Fällen von Listeriose des ZNS auch einen Fall, der mit Schüttelfrost, Fieber und heftigem Kopfschmerz begann. Im Liquor 572/3 Zellen, überwiegend Lymphozyten, Eiweißerhöhung, deutliche Liquorzuckererniedrigung. Bakterien konnten nicht nachgewiesen werden. Bei der Sektion entnommener Liquor enthielt einige grampositive Stäbchen, die als Verunreinigung angesehen wurden, zumal ebenfalls Tuberkelbazillen nachweisbar waren. Das Ergebnis der serologischen Untersuchungen wurde leider erst nachher bekannt und ergab Titerwerte von 1:600 +++ für O-Agglutination auf L.m. Typ 1, 1:40 ++ für H-Agglutination Typ 1. Die Komplementbindungsreaktion war für Typ 1, 1:20 +++, 1:40 ++. Zudem erkrankten aus der häuslichen Umgebung des Patienten zwei weitere Personen an fast gleichen Erscheinungen. Auf Grund des serologischen Ergebnisses dürfte es sich hier sehr wahrscheinlich um eine sogenannte sekundäre Listeriose bei tuberkulöser Meningitis gehandelt haben.

#### Infektionsweg, Epidemiologie, pathologische Anatomie.

Als wichtigste Infektionsquelle ist nach den bisherigen Ergebnissen das Tierreich anzusehen, sei es durch mittelbare oder unmittelbare Übertragung des Erregers vom Tier auf den Menschen. Für diese Tatsache spricht auch, daß der überwiegende Teil der Erkrankten mit Tieren oder tierischen Produkten Kontakt hatte. Die Übertragung kann direkt vom akut oder chronisch erkrankten Tier durch Kontakt-, Schmier- oder Schmutzinfektion erfolgen (14). Da bei nicht erkrankten Mäusen Listerien in der Galle gefunden wurden (33), muß auch mit dem Vorhandensein tierischer Dauerausscheider gerechnet werden. Ebenso kann der Infektionsweg über die tierischen Produkte als ausreichend gesichert angesehen werden. Staub- und aerogene Infektionen müssen nach einigen Berichten als möglich angesehen werden; ferner Infektion durch listerienhaltige tierische Nahrungsmittel, so durch Genuß von roher Milch sowie deren Produkte, und Fleisch.

Der Erreger wurde öfter in Milch an Mastitis erkrankter Kühe nachgewiesen (69, 98). Bei einigen kleineren Epidemien konnte dann auch der Genuß roher, listerienhaltiger Milch als Ursache der Erkrankungen festgestellt werden. Somit ist der perorale Infektionsweg deutlich gemacht, der bei der Übertragung der Listeriose auf den Menschen sicher eine nicht geringe Rolle spielt. Wie weit bei Geflügel-Listeriose eine Übertragung durch infizierte Eier möglich ist (92), bedarf noch der Klärung. Auch scheint die Verbreitung durch Zwischenwirte möglich, zumal sich Listerien im Darm der Stubenfliege neun Stunden halten können (Hahn, Neffeld u. Nisolk). Eine Direktübertragung von Mensch zu Mensch ist außer bei der intrauterinen (diaplacentaren) oder intra-partum-Infektion (Aspiration oder Verschlucken listerienhaltigen Fruchtwassers), noch nicht exakt bewiesen. Durchaus denkbar wäre aber auch eine Infektion durch Fruchtwasser und Lochien von an latenter Listeriose erkrankten Gebärenden, nicht nur des Feten, sondern auch anderer Personen, da in solchen Fällen zum Teil massenhaft Listerien in Plazenta, Fruchtwasser und Lochien gefunden wurden. Die Gefährdung des Arztes, des Pflegepersonals und der Angehörigen ist daraus offensichtlich. Ein anderer Übertragungsmodus von Mensch zu Mensch wäre auch in der durch Listerien hervorgerufenen langwierigen Entzündung der Schleimhäute, auch der des Genitaltrakts, gegeben (79).

Die pathologische Anatomie der menschlichen Listeriose entspricht weitgehend den makroskopischen Veränderungen im Tierreich. Auch hier wurde zunächst der Begriff der Pseudotuberkulose aus der Tierpathologie in die Humanpathologie übernommen. Unter diesem Begriff sowie unter den Bezeichnungen "Argyrophilensepsis" und "miliare Leber- und Organnekrosen" ist die granulomatöse Listeriose in der Humanmedizin schon länger bekannt (69, 71, 74, 79).

Das Wesen der Listeriose beim Menschen ist das Auftreten von miliaren Knötchen in verschiedenen Organen, wobei die Häufigkeit des Organbefalles wechselt und das Ausmaß der pathologischen Veränderungen von der Art und Schwere der Infektion sowie vom Lebensalter des Erkrankten abhängt. Die Ausbildung dieser miliaren Granulome, sogenannte Listeriome, ist als lokale Antwort des RES auf die septisch-hämatogene Ausbreitung des Erregers über den ganzen Organismus anzusehen. Dadurch entsteht der fast spezifische Sektionsbefund (31, 32, 38, 71, 72, 79).

Bei der Granulomatosis infantiseptica kommt es zu einem massiven Befall vieler Organe mit Bildung von stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen Gra-

nulomen. Am ausgedehntesten ist meist die Beteiligung der Leber, die von graugelben Knötchen durchsetzt ist. Gleiche Befunde zeigen Milz, Nebenniere, Lunge, Rachenhinterwand, Tonsillen, Oesophagus. Im Darmtraktus, in den Lymphknoten, im Thymus, Knochenmark, in den Herzmuskeln sowie in der übrigen Muskulatur treten ebenfalls Granulome auf. Deutlich tritt die Veränderung auch an den weichen Hirnhäuten zutage. Auf der Haut kann es ebenfalls zur Bildung von Granulomen in Form hirsekorngroßer, grauweißer Papeln mit rotem Saum kommen, die vor allem in der Rücken- und Lumbalgegend gefunden wurden ( R e i ß ). Da die Knötchen auch auf den Tonsillen oder der Rachenhinterwand, wie schon erwähnt, aufschließen können, kommt diesem Befund schon zu Lebzeiten des Erkrankten eine gewisse Bedeutung für eine Verdachtsdiagnose zu. Subepithelial gelegene Knötchen können ulcerieren, im Darmwandbereich sogar zu typhusähnlichen Bildern führen, und eventuell sogar Ursache einer Durchwanderungs-Peritonitis sein.

Da es sich bei der Granulomatosis infantiseptica im wesentlichen um eine Bakteriämie handelt, ist die Ausbildung der Granulome von recht unterschiedlichem Ausmaß, wohl als Ausdruck der verschiedenen Reaktionsfähigkeit des fetalen oder frühkindlichen Organismus, insofern, als die proliferatorische Granulombildung umso stärker in den Hintergrund tritt, je jünger das Kind ist.

Bei der Listeriose Erwachsener wurden ähnliche pathologische Befunde erhoben, mit schweren Veränderungen der Leber und Milz. In einem anderen Falle standen eine nekrotisierende abszedierende Herdpneumonie, eitrig-nekrotisierende Bronchitis und periportale Lebergranulome im Vordergrund, daneben Ulcera an den Tonsillen der Nasenscheidewand und Mundschleimhaut ( S c h a m e s o w zit.n.79).

Bei der Listeriose des ZNS sind spezifische makroskopische Veränderungen nicht obligatorisch. Es kann außer einer Hyperämie und Oedembildung der Hirnsubstanz und der Hirnhäute jede makroskopische Veränderung fehlen. Häufig sind jedoch bei Encephalomeningitis Granulome im Bereich der Leptomeninx, meist entlang den großen Gefäßbahnen, ferner in der Brücke, der Medulla oblongata, im Kleinhirn, in den Stammganglien und im aufgetriebenen Halsmark anzutreffen. Auffallend ist die Hyperämie der Plexus chorioidei.

Das histologische Bild der menschlichen Listeriose ist ebenfalls weitgehend dem im Tierreich ähnlich. Am deutlichsten kommen die Listeriome in der Leber und Nebenniere zum Ausdruck, und sie geben durch das Neben-

einander verschiedener Stadien ein recht buntes Bild. In der Leber sind die Herde nicht an bestimmte Stellen des Leberläppchens gebunden und setzen sich gegen das gesunde Gewebe ziemlich scharf ab. Zunächst kommt es zu einem initialen herdförmigen Parenchymuntergang mit Gitterfaserkollaps und anschließend zur Wucherung retikuloendothelialer Zellen, wie Kupffer'scher Sternzellen, Histiozyten, Epitheloidzellen, Monozyten. So ist das Granulom entstanden, dessen Zentrum der Koagulationsnekrose verfällt, die sich wiederum um das Knötchen herum peripherwärts ausdehnt. Die Umgebung der Listeriome ist meist stark entzündlich infiltriert, mit Vorherrschen großer monozytoider Zellen. Eitrig-einschmelzende und Verkäsung gehören dagegen nicht zum Bild des Listerien-Granuloms. In der Umgebung der Nekrose liegen die Listerien in wechselnder Anzahl, die durch Gramfärbung oder Versilberung nach Levaditi gut sichtbar gemacht werden können. Nun können sich, wie schon erwähnt, die einzelnen Stadien der Granulome, Initialherde, proliferative und resorptive Herde nebeneinander finden, häufiger jedoch herrscht eine Form vor, was mit dem Alter des befallenen Gewebes, dessen Reaktionsfähigkeit, der Toxizität des Erregers, der Dauer der Krankheit und möglicherweise mit einem allergischen Geschehen zusammenhängt. Experimentell infizierte Mäuse zeigten nämlich ein Zunehmen der epitheloidzelligen Granulome, je länger die Tiere den Infekt überlebten (16).

Bei der septischen Erkrankungsform der Listeriose sieht man öfter Gefäßnekrosen und zellige Intimagranulome. Auch bei der Listeriose des ZNS sind histologisch Granulombildungen in der Hirnrinde nachzuweisen, ebenso Einschmelzungsherde in der Marksubstanz. Im Ventrikelependym finden sich oft pilzförmig aufschießende Listeriome, die Plexus chorioidei weisen meist einen starken Listerienbefall auf, mit Entstehung ausgedehnter Zellinfiltrate. Im Bereich der Herde kommt es zur völligen Zerstörung des Gewebes, mit Phagozytose der Kern- und Fasertrümmer, eine Gliareaktion fehlt meist.

Bei der Meningitis enthält das eitrige Exsudat neben Leukozyten besonders große monozytoide Zellen, die nach den neuesten Berichten allerdings nicht für eine Listeria-Meningitis pathognomisch sein sollen (9).

Bei der Neugeborenen-Listeriose zeigt die Placenta meist das Bild einer intervillösen Entzündung. In der mütterlichen Decidua und den Chorionzotten wurden Listerien nachgewiesen. Ebenso treten in der Placenta miliare Nekrosen, manchmal in erheblicher Dichte, auf, wobei jedoch ein breiter, von großen monozytären-histiozytären Resorptionszellen um die

Nekrosen gebildeter Wall auf eine besonders gute Abwehrfunktion an dieser Stelle hinweisen soll ( H a g e m a n n u. S i m o n ).

#### Die Diagnose der Listeriose in bakteriologischer und serologischer Sicht:

Die Schwierigkeiten die das vielfältige Bild der Listeriose der klinischen Diagnostik entgegenstellt, sind recht zahlreiche, gibt es doch kein einziges klinisch faßbares Symptom, das für die Listeriose des Menschen typisch oder spezifisch wäre. Es muß deshalb, auch beim geringsten Verdacht auf das Vorliegen einer Listeria-Erkrankung, oberstes Gebot sein, den direkten Nachweis von *Listeria monocytogenes* mit Hilfe der Bakteriologie zu versuchen (79). Leider lassen uns die kulturellen Untersuchungsmethoden öfter im Stich, so daß den serologischen Untersuchungsmethoden doch eine gewisse Beweiskraft zukommt, besonders bei entsprechend kritischer Bewertung und im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Erkrankung (9, 27, 28, 79). Sicher erfüllen der positive bakteriologische Befund und der gleichzeitige positive Ausfall der Seroreaktionen den obersten Grundsatz einer exakten wissenschaftlichen Diagnostik am besten und dirigieren damit das therapeutische Handeln. Trotzdem sollte aber, bei den nicht geringen Schwierigkeiten des exakten bakteriologischen Nachweises, schon der positive Ausfall der serologischen Untersuchungen allein für die therapeutischen Konsequenzen maßgebend sein, um das oft schwere und prognostisch dubiöse Krankheitsbild der Listeriose entsprechend rasch und wirksam behandeln zu können. Dies sollte umso mehr beachtet werden, als der kulturell-biochemische Nachweis des Erregers manchmal infolge langdauernder Anzüchtung recht zeitraubend sein kann und eine wirksame Therapie dann oft schon nicht mehr möglich oder nötig ist.

Daß auch bei der postmortalen Diagnose der bakteriologische Nachweis zur exakten Feststellung einer Listeriose gehört, ist selbstverständlich, da ja eine Reihe anderer Bakterien und Noxen Ursache der gleichen oder sehr ähnlichen Strukturveränderungen der Gewebe sein können. Aber auch hier kann die serologische Untersuchung weiterhelfen und eventuell den bakteriologischen Nachweisversuch intensivieren.

Alle Möglichkeiten der Isolierung des Erregers aus den verschiedenen Untersuchungsmaterialien sollten deshalb ausgeschöpft werden und alle nur irgendwie in Frage kommenden Organe zum Nachweisversuch herangezogen werden. Dies wird sich je nach Krankheitsbild und dem damit vorherrschenden Organbefall richten müssen.

Septische Verlaufsformen, klinisch unklare fieberhafte Erkrankungen, Monozyten-Anginen usw. erfordern eventuell wiederholte Blutkulturen zur Anzüchtung des Erregers. Den größten Erfolg bringen hier Untersuchungen im Anfang der Erkrankung, also bei noch bestehender Bakteriämie, da sich mit Fortschreiten der Krankheit der Erreger aus dem Blut mehr und mehr im RES ansiedelt und intrazelluläres Keimwachstum dem kulturellen Nachweis vermehrte Schwierigkeiten entgegensetzt. Es muß daher bei länger dauernder Krankheit versucht werden, Listerien aus Organen durch Exzision oder Punktion dieser Organe (Leber, Drüsen) mit nachfolgender Anzüchtung nachzuweisen. Hier sollte auch eine Sternalpunktion vorgenommen werden, da in einzelnen Fällen die Untersuchung des Knochenmarkes der Blutkultur überlegen war (79).

Keimisolierung aus Liquor cerebrospinalis, Ventrikel- und Zystenflüssigkeit verspricht Erfolg, auch schon bei leichten meningealen Erscheinungen und beim septischen Bild. Nasen-, Rachen- und Conjunctival-Abstriche lassen mitunter Listerien erkennen.

Bei Verdacht auf Neugeborenen-Listeriose ist die Untersuchung des Nabelvenenblutes, des Fruchtwassers und der Placenta, eventuell auch der Lochien, ganz besonders aber die des Mekoniums unerlässlich, denn hier finden sich die Erreger oft in großer Zahl (69).

Bei Epidemien sollten auch die tierischen Nahrungsmittel, vor allem rohe Milch und eventuell Eier, einer bakteriologischen Untersuchung unterzogen werden.

Die direkte mikroskopische Untersuchung von Ausstrichpräparaten bietet selbst bei exakter Ausführung auch dem Erfahrenen erhebliche Schwierigkeiten und berechtigt auch bei keimfreiem Untersuchungsmaterial wie Liquor, oder dem keimarmen Mekonium, nur zur Verdachtsdiagnose (79). In gleicher Weise sind die histologischen Schnittbilder bei Organuntersuchungen zu beurteilen.

Wegen des normalen Vorkommens anderer grampositiver Stäbchen, sind Nasen- und Rachenabstriche sowie Abstriche anderer Herkunft (Conjunctiva, Urethra) einer direkten Beurteilung überhaupt nicht zugänglich. Deshalb bleibt die Methode der Wahl zum Nachweis der Listerien die Prüfung des kulturell-chemischen Verhaltens (79).

Die Züchtung von Listerien aus dem Untersuchungsmaterial gelingt sehr gut auf Tryptose-Agar, gut auf Blut-, Serum- oder Traubenzucker-Agar. Gute Vermehrung erfolgt in Tarozzi- und Fleischwasser-Bouillon. Bei Züchtung aus Gewebsmaterial treten manchmal Schwierigkeiten auf, die

durch sachgemäße und sterile Entnahme des Materials verringert und durch mechanisches Homogenisieren der Gewebeteilchen, zur Freisetzung der intrazellulären Keime, weiter eingeengt werden können. Wachsen die Keime auf festem Boden nicht an, kann eine Vorkultur mit Thioglycolat-Dextrose-Bouillon (100), oder Leber- und Tryptose-Bouillon weiterhelfen. Ein nur das Listerienwachstum begünstigendes Nährmedium wurde noch nicht gefunden, obwohl Versuche mit tellurithaltigen, oder guanofuracinhaltigen Nährböden verschiedentlich Erfolge brachten (zit.n.79). Trotz allem gelingt die kulturelle Isolierung der Keime nicht immer, weshalb von einzelnen Untersuchern der Weg des biologischen Versuches eingeschlagen wurde. Damit gelang es auch in einzelnen Fällen nach Infektion von Meerschweinchen mit Patientenblut, aus den Organen der Versuchstiere Listerien in Reinkultur zu gewinnen. Der direkte Kulturversuch mit demselben Patientenblut war negativ (Bilibin zit.n.79).

Bei nur geringer Keimzahl kann man sich der Eigenschaft der Listerien, bei niedrigen Temperaturen weiterzuwachsen (22), zur Anreicherung des Untersuchungsmaterials bedienen, indem man das Material bei  $2-5^{\circ}\text{C}$  bis zu vier Monate aufhebt und laufend Kulturen anlegt. Die Verbesserung der Ausbeute bei diesem Vorgehen beläuft sich auf 30 % (Linzenmeier zit.n.79), manchmal sogar höher.

Die angegangenen Kulturen müssen nun noch auf ihr weiteres kulturelles und biochemisches Verhalten hin untersucht werden, um sie sicher gegen Erysipelothrix-, Coryne-, Acido- und andere Bakterien, sowie Entero-, Strepto- und Pneumokokken abgrenzen zu können (82). Dazu dient vor allem der Nachweis der Beweglichkeit und die  $\beta$ -Hämolyse sowie der Nachweis der Tierpathogenität und die Monozytose-Erzeugung im Versuchstier. Die biochemischen Resultate, die Zuckerspaltung und das Verhalten gegenüber anderen chemischen Substanzen vervollständigen das Untersuchungsergebnis.

Neben der bakteriologischen Bestimmung sollte gleichzeitig die serologische Untersuchung durchgeführt werden, um die größtmögliche Sicherheit in der Diagnostik zu erreichen. Wertvoll ist die Serodiagnostik nicht nur bei der retrospektiven Aufklärung unklarer überstandener Infektionen, sondern sie stellt sicher trotz aller Skepsis, die man ihr zum Teil entgegenbringt, ein wertvolles Hilfsmittel bei den unklaren Erkrankungen dar, deren Diagnose bakteriologisch nicht oder nicht mehr zu sichern ist. Daß dabei das Krankheitsbild und die Besonderheiten der Listerieninfektion mit in Betracht gezogen werden müssen, wurde schon er-

wähnt. Auf wiederholte serologische Untersuchungen und Kontrollen und deren Verlauf muß dabei Wert gelegt werden (79).

Die serologische Untersuchung und Diagnostik beruht auf der Tatsache, daß der Organismus sich bei einer Infektion mit den eingedrungenen Erregern immunbiologisch auseinandersetzt und dabei mehr oder minder spezifische Antikörper bildet, die man qualitativ und quantitativ nachweisen kann. Bei der Widal-Reaktion (Listeria-Widal) untersucht man die Antikörperbildung gegen Körper- (O) und Geißel- (H) Antigene der einzelnen Listeria-Typen mit Hilfe der Agglutinationsreaktion (61, 79). Durch den Nachweis und die Untersuchung der verschiedenen Körper- und Geißelantigene werden bis jetzt 4 Serotypen unterschieden. Die beim Menschen isolierten Stämme nehmen dabei gegenüber dem Tierreich keine Sonderstellung ein (79). Auffallend ist aber doch eine gewisse regionale Typenverteilung (zit.n.79): In den USA und Canada kommen die Typen 1 und 4 gemischt vor, mit einzelnen örtlichen Anhäufungen eines der beiden Typen. In Frankreich und Holland sind Typ 1 und 4 etwa gleich stark vertreten; Typ 3 wurde in Dänemark und Pommern gefunden, in Schottland wurde Typ 2 isoliert. In Deutschland wurde überwiegend Typ 1 diagnostiziert (79, 82), daneben Typ 4. Dabei findet man häufig Typ 1-O-Agglutinine im untersuchten Serum, wogegen sich die H-Agglutinine fast immer gegen das H-Antigen der Typen 1 und 4 wenden, was für die Spezifität der Titer spricht. Die Unsicherheit der serologischen Diagnostik liegt nun in der Tatsache begründet, daß von verschiedenen Untersuchern recht unterschiedliche Titerwerte gefunden wurden.

Bei bakteriologisch gesicherten oder klinischen Verdachtsdiagnosen auf Listeriose wurden O- und H-Titerwerte zwischen 1:320 und 1:2560 gesehen, während bei anderen gesicherten Listeriose-Fällen der Titer nicht die kennzeichnende Höhe erreichte (8, 15, 27, 47, 66, 68, 69, 79, 81, 85, 92, 93). Ebenso finden sich positive Seroreaktionen bei gesunden Menschen, und Patienten, die keinerlei listerioseverdächtige Anamnese aufweisen (79). Gleiche Befunde ergaben die serologischen Untersuchungen im Tierreich, wo häufig im Serum gesunder Tiere Listeria-Agglutinine auftreten, wie auch eine Reihenuntersuchung von Tierbeständen in Deutschland (Halle) bestätigte (P o t e l u. E n r e n h a r d zit.n.79). Ob nun die Listerien-Infektion wirklich so häufig ist, wie aus den serologischen Untersuchungen hervorgeht, oder ob das häufige Vorkommen der Listeria-Agglutination andere Ursachen hat, zum Beispiel im Antigen selbst oder den Seren liegt, ist z.Z. noch an hypothetische Überlegun-

gen gebunden, wie aus Untersuchungen über die Spezifität der Listeria-Antikörperbildung hervorgeht (79). Zudem wurde Hetero-Agglutination in bestimmten Enterokokkenserum beobachtet (79).

Da aber doch ausgedehnte Untersuchungen bewiesen haben, daß im Verlauf einer Listeriose häufig hohe O- und H-Titer von 1:320 und darüber auftreten, liegt in der Serodiagnostik sicher eine gewisse Beweiskraft, und sie nimmt noch zu, wenn im Verlauf der Erkrankung Titeranstiege um mehr als zwei Stufen auftreten. Titerwerte um 1:160 werden bei der serologischen Untersuchung als Grenzwerte betrachtet (79). Die Agglutinine sind allerdings frühestens 7-10 Tage nach der Infektion, beziehungsweise dem Ausbruch der Erkrankung nachweisbar.

Zur weiteren Untermauerung der Beweiskraft der Serodiagnostik bei der Listeriose dient die Komplementbindungsreaktion, mit der bei anderen Zoonosen, der Leptospirose und Toxoplasmose, gute Ergebnisse erzielt wurden. Sowohl Ö z g e n (zit.n.79) als auch S e e l i g e r berichteten über eine Komplementbindungsreaktion in Anwesenheit von Listeria-Antigenen. Bei den Untersuchungen von Kaninchen-Immunserum und Menschen-Serum waren komplementfixierende Antikörper noch in hohen Verdünnungen nachweisbar. S e e l i g e r fand darüber hinaus, daß auch in Patientenserum die Komplementbindungsreaktion bei Vorhandensein des Erregerantigens positiv ausfällt und somit die diagnostische Verwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion bei der Listeriose gegeben ist. Anhand von Untersuchungen von über 1000 Normal- und Patientenserum, unter denen auch bakteriologisch gesicherte Fälle waren, konnte die Brauchbarkeit dieser Methode bestätigt werden (79).

Von Wichtigkeit bei dieser Methode ist die Verwendung verschiedener Antigene und die Durchführung der Reaktion in einem mit allen notwendigen Vorarbeiten vertrauten Laboratorium (79). Von Bedeutung bei der Beurteilung der Komplementbindungsreaktion ist die Tatsache, daß der großen Anzahl positiver Agglutinationsbefunde wenig eindeutig positive Reaktionen bei der Komplementbindung gegenüberstehen, wenn man ein gemischtes Material von Normal- und Patientenserum untersucht (79). Die positiven Reaktionen bei der Komplementbindungsreaktion treten in wesentlich niedrigeren Verdünnungen auf als die entsprechenden Agglutinationstiter (79). Die Titerwerte der Komplementbindungsreaktion erreichen nur ausnahmsweise Werte über 1:80. Stark positive Reaktionen bei 1:5 und +++, Titer von 1:10 aufwärts in Anwesenheit von Typ 1 und Typ 4-Antigen, sprechen für eine Listerien-Infektion. Diese Titer wurden bei bakteriologisch ge-

sicherten Fällen als Höchstgrenze ermittelt, wie überhaupt stark positive Reaktionen (+++ und ++++ - Reaktionen) fast nur bei gesicherter oder wahrscheinlicher Listeria-Erkrankung gesehen wurden. Die Titerhöhe der Komplementbindungsreaktion hängt entscheidend vom Zeitpunkt der Untersuchung ab, da die komplementbindenden Antikörper manchmal nur kurzfristig nachweisbar sind und nach klinischer Heilung rasch absinken oder ganz verschwinden können (79). Der Agglutinationstiter kann allerdings nach Absinken der positiven Komplementbindungswerte noch ansteigen. Übergreifende Reaktionen mit Enterokokkenantigen kommen selten vor (79).

#### Therapie der menschlichen Listeriose.

Die Therapie der Listeriose-Erkrankungen, besonders der Listeriose der Neugeborenen und der Listeriose der Erwachsenen mit Beteiligung des ZNS, erfordert ein schnelles und optimales therapeutisches Vorgehen, da ja gerade diese Formen der Erkrankung eine sehr schlechte Prognose bieten und eine sehr hohe Letalität zeigen. Zwei Umstände sind entscheidend für den therapeutischen Erfolg: einmal der Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie, zum anderen die Auswahl des Heilmittels, seine genügend hohe Dosierung und eine entsprechend lang andauernde Verabreichung. Je früher eine entsprechende Behandlung beginnt, umso größer ist der Erfolg, und es kann nicht genug darauf hingewiesen werden, daß schon der geringste bakteriologisch oder serologisch gesicherte Verdacht auf das Vorliegen einer Listeriose genügen müßte, um mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln eine wirksam erscheinende Therapie einzuleiten (28, 79). So können z.B. die banal erscheinenden Infekte in der Schwangerschaft bakteriologisch oder serologisch abgeklärt, wirksam behandelt und damit die Geburt gesunder Kinder gesichert werden. Mit dieser so frühzeitig einsetzenden Therapie tritt nicht nur die Sanierung einer mütterlichen, klinisch nicht manifesten Listeriose ein, sondern es kommt auch zu einem Schutz oder zur Ausheilung beim gefährdeten Neugeborenen (79).

An wirksamen Mitteln stehen uns Sulfonamide und Antibiotika zur Verfügung. Zahlreiche klinische Beobachtungen aus der vorantibiotischen Zeit, mit Ausheilung von Listeriosen, haben den Wert der Sulfonamidtherapie erwiesen (79). Auch die Kombination von Sulfonamiden und Sulfa-Additionsverbindungen, wie Supronalum mit Penicillin, brachte Behandlungserfolge (13, 28, 81). Im in-vitro-Versuch konnte sogar ein potenzierender

Effekt bei der Kombination von Sulfonamiden und Penicillin nachgewiesen werden (49). Entscheidend ist bei der Sulfonamidtherapie das möglichst frühzeitige Einsetzen mit großen Dosen, am besten intravenös, mit genügend langer Fortsetzung der Behandlung. Spricht die Infektion nach spätestens 24 Stunden auf das Medikament nicht an, kann eine nachfolgende Verabreichung von Antibioticis, ebenfalls in ausreichend hoher Dosierung, doch noch zum Erfolg führen (79). Penicillin oder Streptomycin allein versprechen keinen Erfolg, ebenso brachte die Kombination dieser beiden Mittel keine überzeugenden Ergebnisse.

Unter den Antibioticis müssen diejenigen aus der Tetracyclin-Gruppe als Mittel der Wahl für die Behandlung der menschlichen Listeriose bezeichnet werden (79). Hierher gehören Aureomycin, Terramycin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Reverin. Diese Mittel zeigen eine ausgesprochene Hemmwirkung gegen Listerien, gute Verträglichkeit, rasche Resorption und eine gute Passage der Blut-Liquorschranke (28, 79). Sie werden entweder peroral oder parenteral verabreicht, das Dosierungsschema richtet sich nach Alter und Körpergewicht des Erkrankten. Bei allen schweren, akut verlaufenden Listeriose-Erkrankungen (Granulomatosis infantiseptica, Meningitis) sollten diese Mittel sofort versucht werden, wenn auch selbst mit den Antibioticis das Krankheitsbild des öfteren nicht mehr beherrscht werden kann. Auch B u s s e beschreibt 1959 fünf Fälle von Listeriose des ZNS, die trotz Einsatzes von Sulfonamiden in Kombination mit Penicillin und anschließender Tetracyclintherapie nicht zu retten waren. Wahrscheinlich kam auch hier die Medikation zu spät. Wichtig ist bei diesen Mitteln ebenfalls die ausreichend lange Verabreichung, denn die therapeutisch erreichbaren Konzentrationen wirken wohl nur bakteriostatisch, die endgültige Vernichtung des Erregers muß der Organismus selbst vornehmen (79).

Wahrscheinlich ist der günstigste Zeitpunkt für die Therapie dann, wenn die Erreger noch im Blut kreisen; sind sie schon in den Organen abgelagert und ist es schon zum intrazellulären Keimwachstum gekommen, dürfte es schon schwieriger sein, das Medikament in der therapeutisch erforderlichen Konzentration an die Erreger heranzubringen.

Welche ausgezeichnete Wirkung diese Antibiotika nicht nur bei der schweren, manifesten Listeriose haben, wie in vielen Fällen beschrieben wurde, zeigen auch Erfolge bei kurzfristiger Aureomycintherapie bei Schwangerschafts-Listeriosen mit Heilung und Geburt gesunder Kinder (79).

Auch von Chloromycetin wurden gelegentlich Erfolge gesehen (17).

Die chronisch-protrahierten Verlaufsformen der Listeriose, auch des ZNS, können relativ leicht mit chemotherapeutischen Mitteln und Antibiotica beherrscht werden (79).

Bei zu kurzer Behandlungsdauer können selbst bei den wirksamsten Mitteln Rezidive auftreten, weshalb die Antibiotika noch mindestens 10 Tage nach klinischer Heilung verabreicht werden sollten. Neben der antibiotischen Therapie muß selbstverständlich je nach dem Krankheitsbild die übrige unterstützende Therapie in vollem Umfang eingesetzt werden (79). Lokale Infektionen der Bindehaut und des Rachens sollten neben der allgemeinen Therapie auch örtlich behandelt werden. Zur Lokalbehandlung eignen sich Silberpräparate (3) als Augentropfen, 30 %ige Albucidlösung, 10 %ige Streptocidsalbe und 5 %ige Xeroformsalbe (66).

Die Therapie der Listeriose verspricht also Erfolg, wenn sie frühzeitig, mit den wirksamsten Mitteln und ausreichend lange durchgeführt wird.

### Ein Fall von Listeriose.

Ein 20jähriger Bauer erkrankte am 22.3.59 an Schluckschmerzen mit leichten Temperaturen und schlechtem Allgemeinbefinden. Fortschreitende Verschlimmerung mit höherem Fieber, Schüttelfrost. Es wurde eine Mandelentzündung diagnostiziert, die mit Injektion und Tabletten behandelt wurde. Wegen weiterer Verschlechterung mit Fieber, Gelenkschmerzen in beiden Schultergelenken, im linken Kniegelenk und im rechten Großzehen, erfolgte Krankenhauseinweisung auswärts am 7.4.59. Hier wurde wegen des Rachenbefundes, der zunächst an Diphtherie denken ließ - der ganze Rachen und auch der Gaumen waren dick grauweiß belegt - und im Zusammenhang mit den übrigen Befunden eine tonsillogene Sepsis angenommen und behandelt.

Die übrigen Befunde lauteten: Sehr schlechter AZ, im Vordergrund stand eine akute Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, mäßiger Zyanose und Lebervergrößerung sowie Gelenkbeschwerden, die sich vor allem in beiden Schultern und in der rechten Großzehe lokalisierten, diese zeigte Schwellung und Rötung im Endgelenk, sowie reibende Geräusche beim Bewegen.

Der Rachenabstrich brachte ein negatives Ergebnis. Aus dem Venenblut konnte der Streptococcus pyogenes (haemolyticus) der serologischen Gruppe A (Verunreinigung ? Mischinfektion ?) gezüchtet werden. Die Testung ergab Resistenz gegen Streptomycin, Kanamycin, Neomycin und die Sulfonamide Euvernil und Dosulfon.

Sonstige Befunde: BKS: 52/87; im Urin ständig Eiweiß in Spuren, einige granulierte Zylinder und Erythrozyten. Im Blutbild Leukozytose zwischen 12-17000 mit Linksverschiebung und toxischer Granulierung der Neutrophilen. Die Thoraxdurchleuchtung ergab in der ersten Woche einen handbreiten Erguß im rechten Unterfeld.

Therapie: Antibiotika in hohen Dosen (Megacillin, Reverin, Paraxin und Erycin), Herz- und Kreislaufmittel, sehr viel Vitamine und fünf Bluttransfusionen. Unter dieser Therapie wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes, das Fieber blieb aber bei 38-39° stehen. Wegen des immer noch bestehenden Rachenbefundes erfolgte unter der Annahme einer von ihm ständig ausgehenden Streuung die Einweisung in die HNO-Poliklinik der Universität München zur Tonsillektomie, die zunächst aber nicht durchgeführt wurde, da die Schwere des Krankheitsbildes eine sofortige Verlegung in die Medizinische Poliklinik notwendig machte. Aufnahme hier am 25.4.59.

Aufnahmebefund: Reduzierter EZ und KZ. Zunge leicht belegt. Tonsillen vergrößert und gerötet, Fibrinbeläge der Epiglottis. Beiderseits Kieferwinkelrdrüsen tastbar. Über der rechten Lungen Seite ausgedehnte Dämpfung, in ihrem Bereich kein Atemgeräusch. Herzaktion regelmässig, tachycard. RR: 120/190 mm Hg. Bauchdecken meteoristisch gespannt, Leber und Milz nicht vergrößert. Im Bereich des Kreuzbeines deutlich aufgelegt, desgleichen kleinere Hautlaesionen am rechten rückwärtigen Übergang Gesäß-Oberschenkel. Die entzündlichen Hautveränderungen sollen schon zu Hause aufgetreten sein. Rechte Großzehe geschwollen und gerötet.

ZNS: Reflexverhalten unauffällig, im ganzen indolent.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Lungenaufnahme: Pleuro-pulmonaler Prozeß rechts, mit massiver, bis in das Spitzengebiet reichender Ergußbildung, daneben wahrscheinlich Infiltration im Unter- und Mittellappen, die dann nach mehrmaliger Punktion des Ergusses auch röntgenologisch bestätigt werden konnte.

Röntgenaufnahme der Schultergelenke: Ohne Befund.

Bei der Röntgenaufnahme der Vorfüße ergaben sich Veränderungen im Interphalangealgelenk der 1. Zehe rechts, im Sinne eines nicht ganz frischen entzündlichen Prozesses mit Übergang zu arthrotischen Veränderungen.

Der Befund spricht für ein toxisch-allergisches Geschehen mit Knorpelschwund ohne knöcherne destruirende Veränderung.

Ekg.: Myocardschädigung. Urin: Eiweiß: Trübung. Sediment: Einzelne granulierten Zylinder, Leukozyten, Erythrozyten.

Im Blutbild anfänglich eine Leukozytose von 13200, die jedoch bald wieder zur normalen Leukozytenzahl zurückkehrte. Die BKS betrug kurz nach der Klinikaufnahme 3/20 mm n.W., erreichte dann aber Werte von 75/118, und ging langsam zurück. Die Leberfunktionsprüfungen ergaben pathologische Werte. Meinicke- und Citochol-Reaktion waren negativ. Die mehrfach durchgeführten Pleurapunktionen zeigten ein rasch gelierendes Punktat mit Leukozytenreichtum, daneben Lymphozyten, und einen ständig negativen mikrobiologischen Befund. Wiederholte Blutkulturen blieben ebenfalls immer negativ. Dagegen zeigte die serologische Untersuchung deutliche positive Befunde im Sinne einer Listerien-Infektion. Serologische Blutuntersuchung (Dr. S e e l i g e r, Hygiene-Institut, Bonn): Am 11.5.59: Agglutinationsreaktion auf Listeriose: O-Antigen Typ 1, 1:320 +; H-Antigen Typ 1, 1:160 +; O-Antigen Typ 4 negativ; H-Antigen Typ 4, 1:160 +. Komplementbindungsreaktion auf Listeriose: Typ 1, 1:10 +++, 1:20 ++; Typ 4 negativ. Am 29.5.59: Agglutinationsreaktion auf Listeriose:

O-Antigen Typ 1, 1:160 +; H-Antigen Typ 1, 1:160 +; O-Antigen Typ 4 negativ; H-Antigen Typ 4, 1:160 +.

Komplementbindungsreaktion von Typ 1 und 4 negativ.

Die Temperaturen zeigten sich auch hier gegen Achromycin resistent, gingen aber dann auf Reverin-Medikation zurück. Als weitere Komplikation trat eine Lähmung im Bereich der rechten Schulter- und Oberarmmuskulatur auf, die reversibel war. Nach Besserung des Krankheitsbildes wurde eine zerfallende Steißbeinzyste exzidiert und die Tonsillektomie durchgeführt.

Am 8.7.59 konnte der Patient nach Heilung der Krankheit entlassen werden.

### Diskussion.

Der Beginn der Erkrankung mit Fieber, Schluckschmerzen, schlechtem Allgemeinbefinden, war zunächst wenig charakteristisch. Erst die ausgeprägten Beschwerden seitens der Angina mit massivem, pseudomembranös-nekrotisierendem Belag, der Pleuraerguß, die Leukozytose, die hohen Temperaturen und die fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinbefindens zeigten die Schwere und den septischen Verlauf der Krankheit auf. Die Gelenkbeteiligung und der Nachweis von Streptococcus pyogenes im Blut ließen zunächst an eine tonsillogene Sepsis durch diese Erreger denken. Die Therapieresistenz und die weitere Verschlechterung der Krankheit führten zur Verlegung in die hiesige Universitäts-Poliklinik.

Die jetzt nachweisbar massive Ergußbildung im Thoraxraum, die pneumoniale Infiltration und das Hinzutreten einer reversiblen Lähmung im Bereich der rechten Schulter- und Oberarmmuskulatur, und zum Teil deutlicher Atrophie - Sensibilitätsstörungen bestanden nicht - sowie die vorausgegangene pseudomembranös-nekrotisierende Angina, lenkten den Verdacht auf eine Listeria-Infektion hin. Die reversible Lähmung konnte ätiologisch nicht geklärt werden, wohl standen aber nach den Untersuchungsergebnissen der Universitäts-Nervenklinik München (H. Priv.-Doz. Dr. F r i c k und H. Dr. S c h u l z e ) sowohl eine Myopathie, als auch eine neurogene Schädigung im Sinne einer nukleären Laesion zur Debatte. Die Liquoruntersuchung verlief negativ. Ein weiteres Verdachtsmoment ergab sich aus der raschen Gelierung des Pleurapunktates.

Die Listerieninfektion konnte trotz wiederholter bakteriologischer Untersuchungen von Blut und Pleuraexsudat wohl nicht kulturell, aber doch serologisch mit Hilfe der Agglutinations- und Komplementbindungsreaktionen verifiziert werden.

Die Beherrschung des Krankheitsbildes gelang, nach Versagen von Achromycin, mit hohen, langdauernden, parenteralen Reveringaben und Reverin-Instillationen in den Pleuraraum. Daneben wurden Vitamine in hohen Dosen, Herz- und Kreislaufmittel sowie Bluttransfusionen verabreicht. Erwähnenswert ist noch, daß möglicherweise die vom Patienten zu Beginn der Erkrankung selbst beobachteten und nachher auch neben dem Dekubitus noch sichtbaren Hautveränderungen in der Lumbal- und Oberschenkelregion, listerienspezifische Veränderungen gewesen sein können. Ebenso könnten die Gelenkbeteiligungen, besonders am Großzehengelenk, die als Ausdruck eines toxisch-allergischen Geschehens gedeutet wurden, spezifischer Na-

tur gewesen sein. Dagegen zeigten sowohl die Abstrichuntersuchung aus der Steißbeinzyste als auch die pathologisch-histologische Untersuchung derselben nach Exzision (Pathologisches Institut der Universität München) keinen Zusammenhang mit der Grundkrankheit.

Es wurde ein Fall von Listeriose beschrieben, der der anginös-septischen Verlaufsform mit pneumonischer Beteiligung zuzurechnen ist. Darüber hinaus trat eine reversible Lähmung im Bereich der Oberarm-Schultermuskulatur rechts auf.

Die Leitsymptome: schwere Angina, massive Pleuritis exsudativa, mit rascher Gelierung des Exsudates, der Lungenprozeß und die Lähmung sowie der positive Ausfall der Seroreaktionen berechtigten zur Diagnose einer Listeria-Infektion beim Menschen. Hinzu kam der Beruf des Patienten, der als Bauer der Infektionsmöglichkeit mit Listerien sicher vermehrt ausgesetzt war. Als eventuell auch auf die Art der Erkrankung hinweisende Begleiterscheinungen wurden Hautveränderungen und Gelenkbeteiligung aufgezeigt.

Daß bei dem mehr chronischen Verlauf der Erkrankung die Erreger im Blut nicht mehr nachweisbar waren, gehört durchaus zum Verlauf und den Besonderheiten einer Listerieninfektion. Hier kann und muß, beim nötigen kritischen Vorgehen, die serologische Diagnostik zur Klärung des Krankheitsbildes herangezogen und bei positivem Ausfall auch zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose "Listeriose" ausreichende Beweiskraft besitzen, ist doch die einzuschlagende Therapie von entscheidender Bedeutung für die Heilung. Wie schwierig die richtige Deutung der einzelnen Symptome und ihr Zusammenhang im Anfang und im Verlauf der Krankheit ist, zeigt sich auch in dem beschriebenen Falle. Der Forderung, auch bei zunächst leicht erscheinenden Anginen und sogenannten banalen Infekten an die Möglichkeit einer Listerieninfektion, besonders im ländlichen Milieu, zu denken, kann deshalb nicht genug Nachdruck verliehen werden; zumal der sichere kulturelle Nachweis des Erregers häufig nur in den Frühstadien der Infektion möglich ist. Deshalb ist die Verantwortung des (praktischen) Arztes, der als erster zum Kranken gerufen wird, besonders groß, denn nur die frühzeitige klinische Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen einer Listerieninfektion kann bei den oft schweren und zum Teil mit hoher Letalität belasteten Verlaufsformen dieser Infektion für den Erkrankten lebensrettend sein.

### Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Krankheitsfall beschrieben, der, aufbauend auf die klinische Symptomatologie, die Verlaufsform des Krankheitsbildes und die serologischen Untersuchungsergebnisse, als eine Listerien-Erkrankung angesprochen wurde.

Der beschriebene Fall mit seinem völlig uncharakteristischen Beginn der Erkrankung, Schluckschmerzen, leichte Temperaturen, schlechtes Allgemeinbefinden, ergab zunächst keinen Hinweis auf die Ursache der Erkrankung. Und doch wird gerade auf diesen uncharakteristischen, symptomarmen Beginn einer menschlichen Listeriose immer wieder hingewiesen (28, 38, 79, 80). Oft treten dann nach mehr oder weniger kurzer Zeit Symptome auf, die zumindest eine Verdachtsdiagnose zulassen können. Auch bei diesem Patienten zeigte erst der weitere Verlauf mit dem Auftreten der massiven, pseudomembranös-nekrotisierenden Angina, Leukozytose, hohe Temperaturen, Schüttelfröste, fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinbefindens (56, 73, 92, B i l l i b i n zit.n.79) und ein Pleuraerguß die Schwere der Erkrankung an. Zunahme der Pleuritis exsudativa mit Übergang zu fast eitrigem Charakter, pneumonische Infiltration und eine reversible Lähmung im Bereich der rechten Schulter-Oberarmmuskulatur vervollständigten das klinische Bild.

Solche ausgeprägten Symptome wurden bisher in nur wenigen Fällen dieser Art der Listeriose beim Erwachsenen beschrieben (27, 57, 78, 79, 80). Diese Symptomatik verstärkte nun den Verdacht auf das Vorliegen einer Listeriose immer mehr, ähnelte sie doch sehr dem von G u t z e i t (27) beschriebenen Falle einer Listeriose mit Pleuropneumonie, Facialislähmung und Parese des Armes.

Wiederholte bakteriologische Nachweisversuche von Listerien in Blut und Exsudat des Patienten brachten allerdings keinen Erfolg. Dagegen zeigte die serologische Untersuchung des Patientenblutes deutliche, positive Befunde im Sinne einer Listerien-Erkrankung.

In den bisher beschriebenen Fällen dieser Form der Listeriose wurde besonders auf die rasche Gelierung des Exsudates hingewiesen, ihr sogar eine gewisse pathognomische Bedeutung beigemessen. Diese auffallend rasche Gelierung des Pleuraexsudates konnte auch bei dem Patienten hier beobachtet werden.

Ebenso gelang es in den angeführten Fällen kaum intra vitam bakteriologisch Listerien nachzuweisen, meist konnte die exakte Diagnose erst nach

der Sektion gestellt werden. Der bakteriologische Nachweis gelingt also zum Zeitpunkt der Untersuchung häufig nicht mehr, während die serologischen Untersuchungen dann doch noch positive Ergebnisse erbringen können. Der von G u t z e i t beschriebene Fall wurde ebenfalls serologisch gesichert.

Da nun in dem hier beobachteten Falle die Symptome (Angina, Pleuritis exsudativa, pneumonische Infiltration, reversible Lähmung), der Verlauf der Erkrankung und der positive Ausfall der Seroreaktionen die Diagnose einer Listerien-Erkrankung beim Menschen sehr wahrscheinlich machten, kann im Vergleich mit den ähnlichen, bereits beschriebenen Fällen, dieser Erkrankungsfall durchaus als Listeriose beim Erwachsenen angesprochen werden.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß die vom Patienten schon zu Beginn der Erkrankung beobachteten Hautveränderungen in der Lumbal- und Oberschenkelregion, die nachher neben einem Dekubitus noch sichtbar waren, listerienspezifischer Natur gewesen sein könnten ( R e i ß ). Ebenso könnte die Gelenkbeteiligung, die bald nach Beginn der Erkrankung auftrat, spezifischer Natur gewesen sein, da besonders die Veränderungen am Großzehengelenk als Ausdruck eines toxisch-allergischen Geschehens gedeutet wurden.

Literaturverzeichnis.

- 1) Alex, R.: Geburtsh. Frauenheilkd. 84 (1958).
- 2) Alex, R. u. Potel, J.: Geburtsh. Frauenheilkd. 13, 651 (1953).
- 3) Anton, W.: Zbl. Bakt. I Orig. 131, 89 (1934).
- 4) Aschoff, L.: Verh. dtsch. path. Ges. 178 (1901).
- 5) Barber, M.: J. Path. & Bacter. 48, 11 (1939).
- 6) Beller, K. u. Zeller, M.: Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 193 (1951).
- 7) Breuning, M. u. Fritzsche, F.: Geburtsh. u. Frauenheilkd. 1113  
(1954).
- 8) Burn, C.G.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 31, 1095 (1934); J. Bacter.  
30, 573 (1935); Am. J. Path. 12, 341 (1936).
- 9) Busse, K.: Münch. med. Wschr. 51, 2358 (1959).
- 10) Dinter, Z.: Tierärztl. Umschau 143 (1948).
- 11) - u. Bakos, K.: Z. Hyg. 129, 263 (1949).
- 12) Dumont, J. u. Cotoni, L.: Ann. Inst. Pasteur 35, 625 (1921).
- 13) Erdmann, G. u. Potel, J.: Z. Kinderheilkd. 73, 113 (1953).
- 14) Felsenfeld, O.: The Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. Med. 24, 1  
(1948); The Iowa State Coll. Vet. 13, 89 (1951).
- 15) Finegold, S.M., Bradley, J.G., Campbell, M.K. u. Greenberg, A.J.:  
Arch. Int. Med. 93, 515 (1954).
- 16) Flamm, H.: Schweiz. Zeitschr. Path. 18, 270 (1955).
- 17) -, Krepler, P. u. Harazim, H.: Wien. klin. Wschr. 66, 553 (1954).
- 18) Graham, R.: J. Am. Vet. Med. Ass. 95, 289 (1939).
- 19) -, Hester, H.R. u. Levine, N.D.: Science 90, 336 (1939); J. Inf. Dis.  
66, 91 (1940).
- 20) -, Levine, N.D. u. Morill, C.C.: University of Illinois Agric. Exp.  
Station, Bull. 499 (1943)(Ref.).
- 21) Gray, M.L., Stafseth, H.J. u. Thorp jr., F.: J. Am. Vet. Med. Ass.  
115, 171 (1949).
- 22) -, -, -, Sholl, L.B. u. Riley jr., W.F.: J. Bacter. 55, 471 (1948).
- 23) -, -, -: J. Am. Vet. Med. Ass. 118, 242 (1951).
- 24) - u. Moore, G.R.: North Am. Vet. 34, 99 (1953).
- 25) Griffin, A.M.: J. Bacter. 48, 114 (1944).
- 26) Gudkowa, E.I. u. Sacharoff, P.P.: Z. exp. Biol. & Med. 22, 54 (1946).
- 27) Gutzeit, K.: Med. Klin. 565, (1956).
- 28) Haas, W. u. Wilhelm, R.: Münch. med. Wschr. 51, 1741 (1956).
- 29) Hässig, A., Karrer, J. u. Pusterla, F.: Schweiz. med. Wschr. 79,  
971 (1949).

- 30) Hagemann, U.: Münch. med. Wschr. 1607 (1955).
- 31) -, Simon, H. u. Bienengräber, A.: Zbl. Path. 90, 17 (1953).
- 32) -, -: Geburtsh. u. Frauenheilkd. 13, 1089 (1953).
- 33) Hahnefeld, H. u. Nisolk, E.: Dtsch. Ges.wesen 9, 149 (1954).
- 34) Hayem: Sem. méd. 35 (1891).
- 35) Hein, H.: Med. Klinik 810 (1952).
- 36) Henle, F.: Orth. Arb. a.d. Path. Inst. Göttingen (Festschrift für Virchow), S. 143 (1893).
- 37) Hinricson, T.: Svensk. Vet. Tidskr. 48, 1 (1948).
- 38) Holle, G.: Münch. med. Wschr. 41, 1385 (1956).
- 39) Jaeger, R.F. u. Myers, D.M.: Canad. J. Microbiol. 1, 12 (1954).
- 40) Julianelle, L.A.: J. Bacter. 41, 44 (1941); 42, 367 (1941).
- 41) - u. Pons, C.A.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 40, 362, 364 (1939).
- 42) Jung, F. u. Seeliger, H.: Tag. d. westd. Path. 20./21.7.1951, Köln; Zbl. Allg. Path. u. Path. Anat. 90, 236 (1953).
- 43) Jungherr, E.: J. Am. Vet. Med. Ass. 91, 73 (1937).
- 44) Kaplan, M.M.: New England J. Med. 232, 755 (1945).
- 45) Krage, P.: Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 30 (1944).
- 46) Lang, K.: Mschr. Kinderheilkd. 103, 17 (1955).
- 47) Line, F.G. u. Cherry, W.B.: J. Am. Med. Ass. 148, 366 (1952).
- 48) Linzenmeier, G.: Dtsch. Hebammenzeitschr. Nr. 3 (1953).
- 49) - u. Seeliger, H.: Z. Hyg. 137, 440 (1953); Zbl. Bakt. I Orig. 160, 543 (1954).
- 50) -, Kropp, K. u. Lüchtrath, H.: Kinderheilkd. 73, 505 (1953).
- 51) Lippelt, H. u. Müller, F.: Münch. med. Wschr. 1313 (1954).
- 52) Machiavello, A.: Arqu. de Hig. 12, 105 (1942).
- 53) Martin, R., Sureau, B., Millet, A. u. Mad. Quelin-Rimetz: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 63, 468 (1947).
- 54) Murray, E.G.D., Webb, R.A. u. Swann, M.B.R.: J. Path. & Bacter. 29, 407 (1926).
- 55) -: Transact. Roy. Soc. of Canada 97, 15 (1953); The Canad. Med. Ass. J. 72, 99 (1955).
- 56) Nyfeldt, A.: Comptes rend. Soc. biol. 101, 590 (1929); Folia hæmatol. 47, 1 (1932); Ugeskr. f. Læger 773 (1940).
- 57) Ødegaard, B., Grelland, R. u. Henriksen, S.D.: Acta med. scand. 142, 231 (1952).
- 58) Olafson, P.: Cornell Vet. 30, 141 (1940).
- 59) Olson, A.: Skand. Vet. Tidskr. 35, 274 (1945).

- 60) Pallaske, G.: Z. Inf.krankh. Haustiere 59, 125 (1943); Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 441 (1940); 441 (1941).
- 61) Paterson, J. St.: J. Path. & Bacter. 48, 25 (1939); 51, 427 (1940); Vet. J. 96, 327 (1940).
- 62) Patocka, F., Benda u. Stárky, J.: Ceskoslovenská Hygiena, Epid. Mikrobiol. 2, 325 (1953).
- 63) -, Hloucal, L. u. Menciková, E.: Schweiz. med. Wschr. 86, 5808 (1956).
- 64) Petersen, H.F., Marget, W. u. Crefeld, H.: Münch. med. Wschr. 45, 2013 (1959).
- 65) Pirie, J.H.H.: Publ. S. Afr. Inst. Med. Res. 3, 163 (1927); Nature 145 (1940).
- 66) Pletnewa, H.A. u. Stiksowa, V.N.: J. Ophtalm. 29, 17 (1950).
- 67) Plummer, P.J.G. u. Byrne, J.L.: Canad. J. Comp. Med. & Vet. Sci. 14, 214 (1950).
- 68) Pohlmann, D. u. Boese, W.: Die Medizinische 1748 (1954).
- 69) Potel, J.: Zbl. Bakter. I Orig. 156, 490 (1951); 158, 329 (1952); 159, 86 (1952); Wiss. Z. d. Martin-Luther-Univ. Halle/S. II, 15 (1952); III, 341 (1953); Dtsch. Ges.wesen 92 (1954); Medizinische 977-982 (1956).
- 70) Pothmann, E.: Dtsch. tierärztl. Wschr./Tierärztl. Rdsch. 52/50, 127 (1944).
- 71) Reiß, H.J.: Kinderärztl. Praxis, Sonderheft 1953.
- 72) -, Potel, J. u. Krebs, A.: Klin. Wschr. 29, 29 (1951); Z. inn. Med. 6, 451 (1951).
- 73) Schmidt, V. u. Nyfeldt, A.: Bull. Hyg. 13, 528 (1938); Acta otolaryng. 26, 680 (1938).
- 74) Schmitz, U.: Virch. Arch. 324, 438 (1953).
- 75) Schoop, G.: Dtsch. tierärztl. Wschr. 42 (1946); 293 (1951).
- 76) Schwarz, H.: Virch. Arch. 282, 862 (1931).
- 77) Seastone, C.V.: J. exp. Med. 62, 203 (1935).
- 78) Sedallian, P.; Moinecourt, J. u. Maral, R.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 346 (1948).
- 79) Seeliger, H.: Zbl. Bakter. I Orig. 157, 250 (1951); 158, 331 (1952); Dtsch. med. Wschr. 587 (1952); Ärztl. Wschr. 438 (1953); Z. Imm.forschung 110, 252 (1953); Z. Hygiene 139, 389 (1954); Listeriose, J.A. Barth, Leipzig (1955).
- 80) -, Jung, F., Linzenmeier, G. u. Odenthal, H.: Dtsch. med. Wschr. 583 (1952).

- 81) Seeliger, H. u. Leineweber, R.: Münch. med. Wschr. 2317 (1952).
- 82) - u. Linzenmeier, G.: Z. Hyg. 136, 335 (1953).
- 83) -: Z. Hyg. 141, 15 (1955).
- 84) -: Z. Hyg. 141, 110 (1955).
- 85) Spiel, L. u. Wanke, Th.: Wien. med. Wschr. 952 (1954).
- 86) Stanley, N.F.: Austral. J. Exp. Biol. & Med. 27, 123, 133 (1949);  
28, 109 (1950); Med. J. Austral. 205 (1948); Austral.  
J. Exp. Biol. & Med. 28, 117 (1950).
- 87) Starek, C.: Z. Gynäkol. 75, 1178 (1953).
- 88) Stockton, J.J., Neu, L., Carpenter, W.S. u. Gray, M.L.: J. Am. Med.  
Ass. 124, 102 (1954).
- 89) Timofeeva, A.N., Shkurko, E.D. u. Udaltsova, M.S.: Z. Nervopat. i  
Psikh. imeni S. S. Korsakova 53, 625 (1953).
- 90) Tompkins, V.N., New York State Dep. of Health Bull 5, 13 (1952).
- 91) Traub, E.: Zbl. Bakter. I Orig. 149, 38 (1943).
- 92) Urbach, H. u. Schabinski, G.: Z. Hyg. Inf. 141, 239 (1955).
- 93) Van Driest, G.W.: Maandschr. Kindergeneesk. 16, 101 (1948).
- 94) Varge, J. u. Goret, P.: Recueil méd. Vet. 67, 117 (1941).
- 95) Webb, R.A.: Lancet II, 5 (1943).
- 96) - u. Barber, M.: J. Path. & Bacter. 45, 523 (1937).
- 97) Wenkebach, G.K.: Vortrag auf dem 6. int. Mikrobiol.-Kongreß in Rom,  
Sept. 1953, Riassunti, Bd. II, 406, Nr. 669 (1953).
- 98) Wramby: Skand. Vet. Tidskr. 34, 277 (1944).
- 99) Wrede, L.: Zieglers Beitr. 32, 526 (1902).
- 100) Zink, A.; de Mello, G.C. u. Burkhart, R.L.: Am. J. Vet. Res. 12,  
194 (1951).

Für die Überlassung des Themas danke ich ergebenst Herrn Professor  
Dr. W. Seitz.

Herrn Dr. H. Mathies bin ich für die Anregungen und für die erwiesene  
Unterstützung während der Arbeit besonders dankbar.

### Lebenslauf.

Am 2.2.1921 wurde ich als drittes Kind der Eheleute Oskar und Anna Altmann in Schönlinde/C.S.R. geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Schönlinde absolvierte ich das Staatsrealgymnasium in Rumburg. Reifeprüfung 1940. Von 1940 - 1945 Kriegsdienst. Medizinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Medizinisches Staatsexamen am 16.9.1949. Seither bin ich dauernd als Arzt tätig: 7 Monate an einem Kinderkrankenhaus, 2 Jahre an einem Krankenhaus für innerlich Kranke, darauf folgten Vertretungen mehrerer Landärzte und eine Dauervertretung von 6 1/2 Jahren in einer internen Fachpraxis in München. Seit 3/4 Jahren vertrete ich wieder einen praktischen Arzt in München.



